FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960 N° 59

TITRE DE LA THÈSE

Contribution à l'Etude du Traitement des Leucoses Chroniques

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Avril 1960
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

ROLLAND Gilbert
né le 29 Octobre 1931
à MISSOUR (Maroc)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0043

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1960 N°

TITRE DE LA THÈSE

Contribution à l'Étude du Traitement des Leucoses Chroniques

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Avril 1960
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

ROLLAND Gilbert

né le 29 Octobre 1931
à MISSOUR (Maroc)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique, radiologie, physiothérapie
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
X	clinique des maladies infectieuses et bactériologie
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale
DELORE	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique médicale
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale
GUILLEMINET	Clinique chirurgie orthopédique et chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du Ier âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphie
BEUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie

Professeur à titre personnel

M. BERGER — Physique nucléaire appliquée à la médecine

Professeurs titulaires sans chaire

MM. BANSSILLON — Obstétrique
ROMAN — Parasitologie
BERTOYE — Bactériologie
CIER J. François — Physiologie
CHATONNET — Physiologie
DORCHE — Pharmacie galénique et matière médicale

Maîtres de Conférences-Agrégés

PERROT Louis — Chimie organique et toxitologie
FEROLDI Jacques — Anatomie pathologique
CIER André — Pharmacie et Pharmacologie
CREYSSEL Roger — Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile — Anatomie
BRETTE René — Thérapeutique
DUMONT Louis Prosper — Histologie
THIVOLET Jean — Hygiène
GARIN Jean Paul — Parasitologie
MORET Robert — Physique
ODDOUX Lucien — Botanique et cryptoganie

AGREGES en EXERCICE

LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
GONIN André	d°	Cardiologie
MATHIEU Jacques	d°	Obstétrique
MARION Joseph	d°	Osthopédie
PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique médicale
VIGNON Georges	d°	Pathologie médicale
REVOL Louis	d°	Pathologie médicale
JAUBERT de BEAUJEU	d°	Pathologie chirurgicale
TRAEGER Jules	d°	Médecine générale
GUILLEMIN Georges	d°	Pathologie chirurgicale
PAPILLON Jean	d°	Electro-radiologie
BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
FRANCOIS René	d°	Pédiatrie puériculture
GUINET Paul		Médecine générale
SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
MARION Pierre		Chirurgie générale
MICHAUD Pierre		Chirurgie générale
MONNET Paul		Maladies infectieuses
GIGNOUX Marcel		O. R. L.
FREIDEL Charles		Stomatologie
PLAUCHU Marcel		Médecine générale
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie médicale
COLIN Marcel	d°	Médecine légale
GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
DUMONT Martial	d°	Obstétrique
DURAND Louis Noël	d°	Urologie
FRANCILLON Jacques	d°	Chirurgie générale
DESPIERRES Charles		Médecine générale
de MOURGUES Georges		Chirurgie générale

MM. SAUBIER Eugène	Chargé d'enseignement	Chirurgie générale
COLOMB Daniel	d°	Dermatologie
TOLOT François	d°	Médecine du travail
SCHOTT Bernard		Neurologie Psychiatrie
BONAMOUR Georges		Ophtalmologie

Examinateurs de la Thèse

Président M. CROIZAT P.

Assesseurs M. REVOL L.
M. CREYSSEL R.
M. MOURIQUAND C.
M. FLANDRIN P.

A mon PERE et à ma MERE

A ma FEMME

A la mémoire de ma FILLE ISABELLE

A ma FILLE

A tous mes PARENTS

A mes AMIS

A Monsieur le Professeur CROIZAT
Professeur de Clinique Médicale .

Il a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury de Thèse .

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre respectueuse Gratitude .

A Messieurs les Membres de Notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur REVOL L.
Monsieur le Professeur CREYSSEL R.
Monsieur le Professeur MOURIQUAND C.
Monsieur le Docteur FLANDRIN P.

En Hommages respectueux .

A Monsieur le Docteur Pierre FLANDRIN

Il fut pour nous plus qu'un exemple et un Maître.

Il voulu bien nous inspirer et nous guider au cours de ce travail.

Qu'il accepte ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur KUENTZ

A Monsieur le Docteur JAUDEL

Radiologues des Hôpitaux

Ils ont bien voulu nous confier leurs documents .

Qu'ils reçoivent ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HOLLARD

Assistant auprès des Hôpitaux de Grenoble

Il a bien voulu nous conseiller pour ce traval.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre reconnaissance.

A nos MAITRES a l'Hôpital de GRENOBLE

Professeur ROGET Directeur de l'Ecole de Médecine de GRENOBLE

Professeur ..... REVOL

Professeur ..... PIAGET

Docteur ..... PERONNET

Professeur ..... J.L. BONNET

Professeur ..... CABANAC

Professeur ..... CONTAMIN

Docteur ..... MAITREROBERT

A Monsieur Le Docteur .. FONTANEL

A Monsieur le Docteur .. BEAUDOING

En reconnaissance pour tous les conseils qu'ils ont bien voulu nous prodiguer à l'Hôpital .

I N T R O D U C T I O N

Décrite par VIRCHOW et BENETT, étudiée par EHRLICH la leucémie chronique est une hémopathie due à la prolifération désordonnée des cellules blanches en excès dans le sang et les organes leucoformateurs.

Tous les hématologues s'accordent pour reconnaitre que dans l'état actuel de nos connaissances aucune des thérapeutiques dont nous disposons n'est susceptible d'apporter une solution radicale contre ces affections. Tout au plus procurons nous à ces malades dans l'évolution inéxorable de leur maladie des périodes d'amélioration que nous qualifions de rémission et dont on peut dire que si leur qualité, leur durées la durée et le nombre des rémissions ultérieures sont fonction des moyens par nous mis en jeu le potentiel évolutif de l'affection elle-même est déterminant dans leur évolution.

Les opinions des hématologues unifiées sur ces faits divergent quant aux résultats obtenus et quant à la justification de certains traitements. Pour certains la thérapeutique et en particulier la radiothérapie n'aboutirait en fin de compte qu'à une évolution accélérée, pour d'autres il y aurait possibilité d'une prolongation de la survie, il semble bien que la réalité soit à mi-chemin entre ces divergences et que l'on puisse dire avec Jean BERNARD et Schuster KLEWITZ que l'on ne prolonge que rarement leur existence, que l'on ne modifie pas dans les meilleurs cas la durée de l'évolution générale de leur affection. Mais et c'est là le maigre but de notre thérapeutique actuelle il permet de faire bénéficier le malade, les statisitiques de MINOT l'ont bien montré, pendant la période thérapeutique de la maladie de périodes de rémissions ou son bien-être son activité ne sont pas du tout comparables à l'état du leucémique non traité pendant cette même période de sa vie ; et c'est cette illusion d'une vie et d'une activité sociale, bénéfice psychique et réel non négligeable que lui procure la thérapeutique. La durée de vie active procurée n'est pas comparable.

Il est certain qu'une lumière donnée sur l'étiologie des hémoleucoses apporterait peut-être une contribution aux moyens dont nous disposons. Les observations de la clinique jetteront probablement un jour une lumière nouvelle sur la voie de la recherche cancérologique. D'après Claude BERNARD "L'hypothèse expérimentale doit toujours être fondée sur une observation antérieure."

La question des leucémies de cause connue a commencé avec l'emploi des rayons X, des corps radioactifs, du benzol, agents étiologiques ils sont aussi des moyens thérapeutiques. Mais le vrai facteur déterminant demeure inconnu, il faut remarquer avec Jean BERNARD que leur évolution est la même que celle des autres leucémies et qu'elles doivent recevoir le même traitement. Un éclaircissement sur leur génèse pourrait rénover leur traitement.

Une conception actuelle fait état d'une action de concert d'influences génétiques et de facteurs externes. Un rôle a pu être attribué à l'hérédité à la suite des anomalies sanguines observées par VIDEBAEK chez des parents de leucémiques et des observations de leucémie familiale. Les facteurs externes sont les différents agents connus générateurs de leucémie.

Les notions de pathologie corrélative développées par MOSINGER sont d'une conception neuve, très apte à envisager cette question sous des angles variés. Cette pathologie a pour objet l'étude des réactions anormales dues à un trouble des régulations humorales organologiques. Dans cette conception, la cause du processus hyperplasique de la lympholeucose résiderait dans des principes organaux inhibiteurs ou stimulateurs, dans leur composition et leurs concentrations variables. Le rôle de la cancérisation cellulaire reviendrait à de nombreuses substances actives intra et extra cellulaires normalement équilibrées et qui président à la vie et à la reproduction des cellules de l'organisme.

Devant cette partie de la science qui n'a pas progressée selon nos désirs, devant cette image de la souffrance le praticien ne doit négliger aucunes des ressources que l'expérience a révélées efficaces.

Aussi espérons-nous que ce mémoire puisse représenter une contribution à l'édifice thérapeutique et aux tentatives journalières de la médecine.

Dans la Première Partie nous ferons un bref exposé des méthodes et des produits principaux utilisés actuellement dans le traitement des leucoses chroniques.

La Deuxième Partie groupera l'exposé de nos observations concernant la leucose Myeloide et nos résultats et observations.

La Troisième Partie concernera elle la Leucose Lymphoïde.

GENERALITES THERAPEUTIQUES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

On lutte contre cette prolifération des cellules leucosiques par une thérapeutique relevant de processus multiples pas toujours bien connus dans leur complexité, méthodes régulatrices ou méthodes destructives contrecarrant les divisions cellulaires en intervenant dans leur cycle de division en des points d'attaques variables, mixtes parfois.

La plupart des hématologues à l'étranger et en France et parmis eux J. BERNARD, G. MATHE, CROIZAT, BERGER et PAPILLON s'accordent pour classer ces corps suivant le moment de leur attaque sur le cycle de la division cellulaire et nous distinguerons avec eux des produits prémitosiques et des corps permitosiques.

1) Antileucosiques Prémitosiques

Ils agissent en altérant la constitution nucléaire avant toute mitose et empêchent alors celle-ci.

Ce sont soit des Anti-métabolites : substances antagonistes des nucléoprotéines qui agissent par similitude chimique avec un des constituants physiologiques de celles-ci, se substituant à un atome ou radical et dénaturant la nucléoprotéine.

Ces substances dites "sosies" peuvent l'être des bases puriques comme la 6 Mercaptopurine ou des bases pyrimidiques comme la DG 428, l'Azaguanine, sosies aussi de certains acides amines comme la Cystine au sélenium ou l'Azasérine.

Mais ce peuvent être aussi des sosies des enzymes nécessaires à la synthèse des nucléoprotéines et en particulier l'acide folique ce sont les Anti-foliques dont le type est l'Aminoptérine.

Un second groupe de ces substance prémitosiques est constitué par des produits

Cytotoxiques, elles dénaturent les nucléoprotéines par fixation sur celles-ci d'un radical alkylant ou aromatique.

De ce type sont le Myleran, les Moutardes azotées, le Chloraminophen

Et les Ethylenes-amines (T.E.M. T.E.P.A. Thio T.E.P.A.)

L'Uréthane

L'Arsenic et le Benzol.

2) Antileucosiques Permitosiques

Ce sont en général des poisons du fuseau. Leur type en est la Colchicine et ses dérivés.

II) LES RADIATIONS IONISANTES

Encore que leur mécanisme d'action ne soit pas parfaitement connu on peut le schématiser en disant qu'ils agissent par ionisation aboutissant à la formation de radiopéroxydes qui eux-mêmes ou par leur réactions avec les autres constituants biochimiques des cellules aboutissent finalement à des radiolésions et là encoreavec une préférence pour les cellules à haut potentiel reproductif.

Telle est l'action de la radiothérapie et des radio-isotopes. Manque de sélectivité et apparition d'une résistance des cellules tumorales en sont les principaux inconvénients. On a essayé de pallier à la séléctivité insuffisante par l'administration de substances radiosensibilisantes ou radioprotectrices.

III) THERAPEUTIQUE HORMONALE

De nombreux faits expérimentaux plaident en faveur d'une intervention hormonale dans la génèse des affections du système hématopoïetique , régulation hormonale imparfaitement connue encore.

Une place à part doit être faite aux corticostéroïdes qui se comportent comme des anti-mitotiques des tissus lymphoïdes d'une façon assez sélective. On leur reconnait en outre un rôle stimulateur de l'érythroet de la granulopoièse qui jointent a leurs pouvoirs anti-inflammatoire, anti-immunitaire et de sensibilisant expliquent l'intérêt qu'il peut y avoir à les associer à un autre antileucosique.

Ces divers produits, ces diverses méthodes la thérapeutique hormonale régulasitrice mise à part manquent de séléctivité, leur attaque des cellules en mitose et à potentiel divisionnaire élevé si elle atteint pour cette raison même les cellules leucosiques ne se limite malheureusement pas à celles-ci et leur action dépressive concomitante sur les lignées saines constitue plus qu'un grave inconvénient.

Enfin au bout d'un temps d'utilisation variable apparaît une résistance au produit utilisé, la cellule tumorale est devenue résistante par mutation.

P R E M I E R E P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LA THERAPEUTIQUE ANTILEUCOSIQUE

LA CHIMIOTHERAPIE ANTILEUCOSIQUE

A) LES ANTILEUCOSIQUES PREMITOSIQUES.

ARSENIC

Préconisé par NOEGELI comme médicament leucolytique il est utilisé dans le traitement des leucoses sous forme d'Annydride arsénieux (granulés de Dioscoride) ou sous forme d'Arsénite (Liqueur de FOWLER).

Son administration doit être progressivement croissante, on atteindra si possible 15 mg le quinzième jour ; puis décroissante.

Les troubles disgestifs sont assez fréquents. Pour la majorité des auteurs les effets restent assez décevants dans l'ensemble et il ne saurait constituer pour eux qu'un traitement d'appoint sans grande valeur bien que susceptible de quelques bons résultats, l'effet anti-anémique de l'arsenic à petites doses étant souvent son seul effet.

Son emploi comme anti-leucosique unique étant réservé alors aux formes à atteinte hématologique presque exclusive et stationnaire ne justifiant pas l'emploi d'une thérapeutique cyto destructive énergique et il est administré alors par cycles mensuels ou bi-mensuels à doses légères reconstituantes.

BENZOL

Le benzol, agent de leucolyse puissant est une des causes étiologiques connues des leucémies professionnelles. SANTESSON signale le premier sa toxicité ; agent d'aplasie medullaire il a aussi sa place dans le traitement des leucoses - sa toxicité pour les leucocytes et le tissu myeloide a été étudiée expérimentalement par SELLING et ce furent KORANYI et KYRALIFI qui le proposèrent comme agent thérapeutique des leucoses myeloïdes.

On l'administre en général par os ou par voie rectale en mélange avec de l'huile d'olive, de la bière ou du lait (gouttes représentent

un gramme de produit) on fractionne en général les doses dans la journée. KORANYI préconise trois fois un gramme par jour dose forte qui peut donner des accidents d'erythrolyse - on l'utilise comme cure d'entretien à la dose de L- gouttes par jour en cures discontinues une semaine sur deux- certains auteurs préconisent l'administration simultanés de donneurs de methyle (choline, méthionine) qui permettraient de controler les effets nocifs-

- les doses dépendent évidemment des résultats, cliniques, hematologiques et varient suivant la susceptibilité individuelle-

- deux règles d'administration peuvent être retenues : si après deux semaines de traitement la chute leucocytaire est lente on doit augmenter la dose et lorsque on arrive a une leucocytose de 20.000 il faut se montrer prudent et arrêter le traitement si elle baisse encore car des accidents sont possibles d'où la nécessité de soumettre le malade a une surveillance rigoureuse au point de vue hématologique ; en effet si l'on met à part des troubles d'ailleurs peu fréquents d'intolérance au médicament, troubles digestifs, certes désagréables mais sans conséquences des accidents plus graves et proprement sanguins sont possibles : anémie, aplasie médullaire-

- d'après KORANYI et AUBERTIN la leucémie myeloide serait plus sensible -

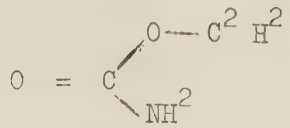
Dans les cas les plus favorables on obtient des rémissions comparables à celles obtenues par les autres thérapeutiques : la leucocytose s'abaisse, la splenomegalie regresse plus lentement ; mais il y a aussi de mauvais résultats, des accidents, des échecs surtout dans les formes anciennes récidivantes-

Ce moyen thérapeutique a vu son role bien diminué par l'apparition de produits chimiques récents plus efficaces-

URETHANE

L'uréthane de JACKSCH résulte de l'estérification par l'alcool éthylique de l'acide carbamique lui-même de l'amidification de l'acide carbonique - c'est un corps en lamelles brillantes solubles dans l'eau

et l'alcool dont la formule est :



il a une action élective sur la lignée leucosique, la cellule pathologique y est plus sensible que la cellule saine et c'est sur la série granuleuse que cette action s'exerce le plus - l'uréthane frappe la cellule leucémique avant la mitose paralysant ainsi la prolifération cellulaire - c'est un poison inhibiteur de l'activité cellulaire dans ses processus vitaux les plus importants- le produit attaque les nucléo-protéines - administré aux doses thérapeutiques chez des sujets en bonne santé il entraine une légère chute des cellules lymphocytaires, les cellules granuleuses n'étant pas modifiées - ainsi chez l'individu sain les cellules lymphocytaires sont plus sensibles que les cellules granuleuses.

L'uréthane a été introduit en thérapeutique par HADDOW et PATERSON qui compara son action à celle de la radiothérapie - BOUSSER et COBLENTZ en complètèrent l'expérience clinique en signalant que si la leucocytose était en règle influéncée de façon favorable cette amélioration sanguine pouvait ne pas avoir de traduction clinique en particulier sur la splénomégalie -

Son activité se réduit dans les leucoses anciennes antérieurement traitées et son action inhibitrice peut ne pas se produire et déclancher une stimulation du processus pathologique -

Ainsi non seulement son action peut en particulier dans les leucémies lymphoïdes ne pas être probante mais une aggravation est possible et par ailleurs son emploi n'est pas toujours sans inconvénients, en plus de celui de la sclérose veineuse les cas d'intolérance sont assez fréquents et des accidents plus graves d'hémorragies cérébro-méningées ou autres ont été rapportés- on a signalé aussi des aplasies médullaires -

Si le produit a connu il y a quelques années une certaine faveur eu égards aux dangers de la radiothérapie dans les formes anciennes il est actuellement très discuté - pour BILSKI-PASQUIER : il apparait comme un traitement mineur, souvent inéfficace, parfois dangereux des leucoses

chroniques : pour INTROZ_I et MARINONE il doit être rayé du groupe des médicaments utiles dans le traitement des myeloses -

Il est habituellement prescrit à la dose journalière de 3 à 4 grammes en potion ou encore en cachets dosés à 0,25 grammes d'urethane, il a été aussi utilisé par voie veineuse -

MOUTARDE A L'AZOTE

Les indications thérapeutiques de la moutarde à l'azote dans les leucoses ont été précisées par Marcel PLAUCHU et Louis BUSSY après que RHOADS, KARNOFSKI, PETERS, WARWALL aient étudiés les effets anti-néoplasiques de cette moutarde à l'azote dont nous devons l'application aux hémopathies à Justin BESANCON, Madame LAMOTTE, BARILLON, PINET et PAPILLON.

Ce corps synthétique : méthyl-bis-chlorethylamine agit électivement sur les nucléoprotéines. Son action toxique tissulaire est analogue à celle des corps radioactifs.

Poudre micro-cristalline blanche extempranément dissoute en solution acqueuse on l'emploie en perfusion intra-veineuse de sérum physiologique ou de sang à débit rapide, cette vitesse de perfusion évitant le contact prolongé de l'ypérite et de l'endoveine.
Le produit par hydrolyse donne naissance à des produits dont les premiers seuls sont actifs.

Posologie

On pratique en règle une injection tous les 2 jours en augmentant progressivement les doses allant de 2 à 5 mgr. Il est prudent de s'en tenir à ces doses classiques de façon à ce que le produit n'altère pas la résistance des éléments normaux de l'organisme ; la majoration des doses n'ayant par ailleurs pas d'effets proportionnellement accrus.

Inconvénients du corps

Son administration elle-même peut donner lieu à des incidents bénins et même à quelques accidents graves. Le long de la veine utilisée peuvent se produirent des réactions inflammatoires légères et passagères, plus ennuy-

eux sont les chocs possibles au cours de la première heure, frissons, tachycardie, clochers fébriles.

Les troubles digestifs sont de règle : anorexie, nausées, vomissements quelquefois diarrhée.

Les accidents sanguins sont les plus importants et ont entrainé des réserves sur son emploi : anémie, aplasie globale myeloïde et lymphoïde par action leucocytique. Selon la lignée pathologique elle touche les granulocytes ou les lymphocytes. Après un accroissement passager il se produit une chute du taux des leucocytes pendant quelques semaines mais qui peut aller jusqu'à l'aplasie médullaire, la panmyeloptisie selon les sensibilités individuelles.

Les résultats.

On peut espérer de bons résultats dans le cas des leucoses myeloïdes sur l'état général, la splénomégalie et parfois l'anémie.

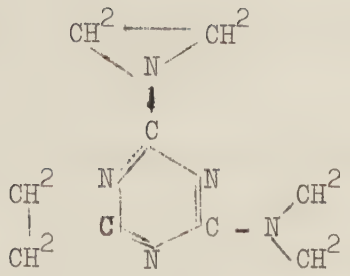
Les rémissions obtenues peuvent atteindre un an mais comme avec beaucoup d'autres produits son efficacité diminue avec le temps.

Les résultats sont inférieurs dans la leucémie lymphoïde tant du point de vue médiat qu'au point de vue des rémissions. Enfin ils peuvent être irréguliers et nous avons vu les accidents possibles.

Certains auteurs, A. JOSSERANT, Mac CARTHY signalent l'intérêt de son association avec les corticostéroïdes, association qui réunit deux processus différents contre l'évolution leucémique, c'est aussi le point de vue de CHRISTOL.

TRIETHYLENE-MELAMINE

Composé chimique parmi les plus actifs des dérivés de la moutarde à l'azote, dont l'action est semblable à celle-ci. Etudiée expériementalement en 1949 sur les tumeurs et les leucémies de la souris par LEWIS, CROSSLEY et BURCHENAL ; c'est KARNOFSKY qui en fit les premiers essais cliniques dans le traitement des leucémies.



Ses effets sur les tissus normaux et pathologiques sont identiques à ceux de la moutarde nitrogénée , son contact avec les liquides organiques provoque l'apparition de composés qui réagissant avec les systèmes enzymatiques cellulaires produisent des altérations de celles-ci, une inhibition des mitoses et la destruction de la cellule. Leur action se fait surtout sentir sur les tissus sièges d'une prolifération active et en particulier sur la moelle osseuse, le tissu lymphoïde et les hémopathies dérivées de ces tissus.

Le produit peut être utilisé par voie buccale, I.M. ou I.V. la voie buccale est habituellement employée pour sa facilité. Le produit est donné le matin accompagné de 2 gr. de bicarbonate de soude pour prévenir les intolérances digestives et suivi deux heures après d'une prise d'aliments.

Les doses sont de 5 à 10 mgr. pour le traitement d'attaque, de 1 à 5 mgr. pour le traitement d'entretien avec une dose totale qui varie de 50 à 300 mgr. On pratique un mode discontinu de traitement. La leucémie lymphoïde se révèle dans certains cas très sensible a ce produit et des doses très faibles peuvent être suffisantes pour provoquer une rémission ce qui rend délicate son utilisation, il faut employer des doses efficaces et éviter les surdosages, le traitement doit être conduit empiriquement pour chaque cas et il n'est pas indiqué de l'utiliser dans les leucocytoses inférieures à 12.000 ou 15.000. Le traitement d'entretien n'est pas conseillé par tous les auteurs.

Si sa tolérance digestive est bien supérieure à celle de la moutarde à l'azote et si la voie orale évite les thrombophlébites de la voie parentérale nous avons vu lors de son mode d'emploi qu'un certain nombre d'accidents étaient à éviter ; c'est essentiellement une aplasie medullaire

qui est surtout le fait d'une posologie excessive et qui survient après une à trois semaines de traitement.

Son action généralisée en fait un agent d'élection des formes diffuses et c'est surtout dans le traitement de la leucémie lymphoïde qu'il est utilisé. Le produit est peu efficace dans les leucémies myeloïdes et les formes sub-leucémiques.

Les résultats obtenus dans les leucémies lymphoïdes ou leur formes aleucémiques sur l'état général, la splénomégalie et les adénopathies, sur la série rouge, la leucocytose, la normalisation de la formule et les rémissions sont intéressants, mais obtenus avec des doses très variables d'où la nécessité d'une grande prudence dans son emploi ; la dose active pouvant être très proche de la dose toxique. Son association aux anti-foliques est conseillée par certains auteurs.

Son administration plus facile, les incidents d'intolérance digestive plus discrets, les rémissions plus longues obtenues le font préférer par les auteurs à la moutarde à l'azote dans le traitement des leucémies lymphoïdes.

LA TRIETHYLENE-PHOSPHORAMIDE ou T.E.P.A.

Produit du à Chester STOCK et collaborateurs s'apparente elle aussi à la moutarde azotée.

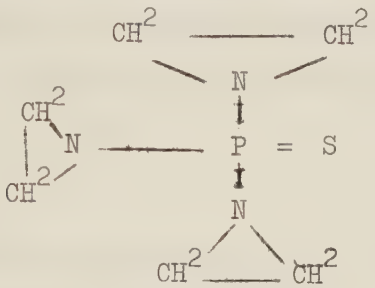
Administrée par voie buccale ou mieux par voie intramusculaire par injection de 10 ou 20 mgr., une injection tous les deux jours, avec une cure moyenne de 7 à 8 injections dirigée par la surveillance hématogique qui doit être très rigoureuse. Les accidents en effet ne sont pas rares : anémie, thrombopénie, leucopénies, aplanies médullaires.
Est susceptible de résultats surtout dans la leucose lymphoïde.

LE TRIETHYLENE-THIOPHOSPHORAMIDE ou Thiotepa

Sa formule et son mode d'action s'apparentent à la moutarde, à l'azote. Peu toxique il aurait une action cytotoxique intéressante dans le traitement des leucémies myeloïdes et lymphoïdes surtout.

Administration.

Voie buccale, I.M. ou I.V., avec des doses de 5 à 10 mgr. ; doses pour une cure variant de 50 à 300 mgr.



CHLORONAPHTYL-ETHYLAMINE ou R 48

Est elle aussi un corps s'apparentant à la moutarde azotée, résultat de recherches de composés moins toxiques et d'action plus durable et constante.

Les essais expérimentaux du B-naphtyl di 2 chloro ethylamine chez l'animal de laboratoire n'ont été que partiellement confirmés par les essais en clinique humaine dans le traitement des leucoses chroniques.

L'administration de ce produit est orale à des doses journalières de 300 à 400 mgr chez l'adulte, les doses totales variables sont fonction des résultats et réglées par la surveillance hématologique. Le mode d'administration étant la cure discontinue.

Le corps peut donner lieu à des phénomènes d'intolérance digestive ; s'il apparait moins toxique que la moutarde azotée des accidents sanguins ; aplasies, sont possibles.

Les résultats sont inconstemment favorables, peut-être un peu plus nets en ce qui concerne la leucémie myeloïde.

LA B MERCAPTO ETHYLAMINE

Ce corps proposé par BOCQ comme protecteur contre les radiations ionisantes a été proposé par J. BERNARD et DELTOUR comme anti-leucosique. Il interviendrait par sa liaison SH^- et serait un constituant du coenzyme A.

Utilisé par voie intraveineuse a des doses allant de 0,2 à 1 gr. par jour, en injections biquotidiennes lentes, ou par os sous forme de Solicylate de Cystéinamine aux mêmes doses. Est susceptible de quelques résultats dans le traitement de la leucémie lyphoïde.

CHLORAMINOPHENE

L'acide p-dichloroéthylamino- phénylbutyrique ou C.B. 1348 a été synthétisé par Everett ROBERT et ROSS.

Comme le R. 48 c'est une moutarde à l'azote aromatique. Les études expérimentales ont démontré son action inhibitrice de la lymphopoiese et depuis 1952 il a fait l'objet de multiples études cliniques qui ont immédiatement révélé son intérêt majeur.

Administration. Doses.

D'une extrême facilité d'administration puisqu'il se prend par voie buccale en dragées dosées à 2 mgr. de produit il est utilisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes à des doses allant de 6 à 10 mgr. par jour pour un traitement d'attaque de 2 à 4 mgr pour un traitement d'entretien avec des doses totales et des modalités variables selon les résultats obtenus.

Incidents. Accidents.

Aisément maniable le produit est en général de tolérance parfaite, quelques troubles digestifs, anorexie, nausées ont été signalés. De plus sa faible toxicité en assure un maniement aisé. Des accidents cependant sont possibles ils sont d'ordre hématologiques, leucopénies, pancytopénies dont quelques unes mortelles, ils sont exceptionnels dans la leucémie lymphoïde chronique

ou des doses faibles sont généralement efficaces. Ces aplasies peuvent survenir après l'arrêt de la thérapeutique.

Résultats

Ils sont en règle favorables sur l'hyperplasie des organes lymphoïdes, foie, râte, ganglions diminuent ou disparaissent, parfois incomplètement et tardivementmais le critère essentiel du traitement est hématologique ; l'action sur la leucocytose est habituellement nette, importante, les echecs assez rares. On constate le plus souvent une diminution du nombre des leucoc ytes précédant la normalisation de la formule leucocytaire il faut poursuivre le traitement jusqu'à ce stade.

Des rémissions de 6 à 8 mois et plus sont possibles, le produit se prête d'ailleurs bien par sa facilité d'utilisation et son peu de toxi cité à une reprise du traitement ou des cures d'entretien.

Résultats en règle supérieurs à ceux précédemment obtenus avec la triéthylène-melamine.

En outre le chloraminophène s'est montré efficace dans des cas résistant a des thérapeutiques antérieures.

L'intérêt de son association à une thérapeutique corticosurrénalienne a été signalé comme étant extrèmement intéressante, celle-ci apportant ses propriétés objectives et surtout subjectives sur l'état général, l'appétit, l'asthénie.

En conclusion l'apparition de ce produit a renouvelé le traitement des leucémies lymphoïdes, les thérapeutiques antérieures étaient par leur toxicité d'un maniement délicat dans cette affection habituellement peu évolutive. Son utilisation facile, sa bonne tolérance habituelle, son peu de toxicité aux doses utilisées permettant le traitement en dehors d'un centre spécialiste, ses résultats enfin permettent de l'utiliser non seulement dans les évolutives ou compliquées mais aussi dans les formes a évolutivité faible pour maintenir constemment un état clinique et sanguin satisfaisant.

LE MYLERAN

Découvert par HADDOW et TIMMIS au cours de recherches dont le but était d'étudier l'activité de différents esters des chloramines ils parvinrent à la synthèse de produits constitués par une chaine d'hydrocarbures saturésavec groupe disulfonique aux deux extrémités, le plus intéressant d'entre eux se révéla être le 1-4 dimethane-sulfone-oxybutane = g t 41 ou myleran corps qui répond à la formule :

$$CH^2 - CH^2 - OS^2 - CH^3$$
$$CH^2 - CH^2 - OS^2 - CH^3$$

Sa caractéristique principale est une action inhibitrice élective sur les tissus hématopoietiques et en particulier sur la série leucopoietique tandis que les tissus lymphopoiétiques sont très peu influencés.

Sa spécifité d'action est très probablement liée aux groupes methyl-sulfonyl-oxybutane qui doivent entrer de préférence dans les processus enzymatiques mis en jeu lors de la différentiation leucopoietique modullaire - son action semble surtout cytostatique-

Posologie - administration

Le produit est présenté en comprimés dosés à 2mgr., il n'y a pas ici comme d'ailleurs avec la plupart des autres thérapeutiques de posologie standard, elle sera fonction des résultats obtenus pour une leucose donnée ; de sa susceptibilité propre - les contrôles sanguins peuvent obliger à la modifier en cours de traitement - on donne généralement pour débuter des doses moyennes allant de 4 à 10 mgr. par jour, les doses de charge ne sont pas à conseiller dans le traitement des leucoses et il semble que le recours à des doses plus élevées en cas d'échec ne donne pas de bons résultats la dose totale varie selon les cas particuliers et le mode d'administration, en moyenne on en donne entre 200 et 600 mgrs.

On peut en effet procéder soit par cures discontinues que l'on arrête une fois la poussée jugulée, soit en cures continues ou subcontinues avec des doses d'entretien réglées de sorte à maintenir la leucocytose a un chiffre satisfaisant , tout mode de traitement suppose évidemment une étroite surveillance pour controler et régler les effets de la

thérapeutique, déceler les accidents et les traiter préventivement, elle sera clinique et surtout hématologique.

Incidents - accidents.

Nous n'insisterons pas sur les quelques troubles très rares d'ordre digestifs dus au médicament, le produit est en règle peu toxique et remarquablement bien toléré mais il n'est pas dépourvu d'inconvénients d'ordre sanguins et nos observations bien qu'en nombre limitées nous ont confirmées s'il en a été besoin dans l'opinion générale des hématologues - ce sont avant tout des hémorragies : muqueuses, buccales, nasales, cutanées ; purpura, hématomes et même des cas plus graves : hématuries et hémorragies cérébrales liées le plus souvent a une atteinte isolée d'une lignée sanguine ; le plus souvent c'est une thrombopénie, soit plus rarement traduction d'une aplasie médullaire totale. Un autre inconvénient du produit est celui retrouvé avec tous les autres agents alkylants en leur qualité de poisons radiomimétiques : atteinte de la lignée germinale dont plusieurs cas ont été publiés BOLLAG, BURKL, KELLNER, KENIS et DUSTIN, CROIZAT.

Résultats

Nous avons déja dit son électivité pour la leucose myeloïde, bien qu'il existe quelques cas publiés de son action sur des leucoses en poussées cytoblastiques l'expérience fait se ranger aux côtés de BOLLAG qui conteste son action dans ces cas hautement pathologiques : si une certaine diminution du chiffre de la leucocytose peut y être obtenue elle apparait curieusement dissociée de l'évolution générale qui se poursuit inexorablement,dans les autres formesson action est en règle favorable ; la série rouge est influencée le plus souvent d'heureuse façon - l'action sur la leucocytose est le plus souvent nette après une période ou en début de traitement on peut assister a une élévation temporaire du nombre des globules blancs, période qui se situe après une semaine quelquefois deux de traitement, puis la leucocytose baisse, la formule se normalise, le pourcentage des éléments normaux s'élève, les éléments immaturés diminuent et même disparaissent et on assiste de même a une amélioration médullaire.

L'action sur l'état général et clinique est favorable, la régression de la spénonégalie est progressive et peut être totale, assez nette dans les formes peu évolutives et récentes bien qu'assez lente elle l'est

beaucoup moins dans les formes a grosse splénonégalies ou anciennes. Il serait enfin susceptible d'agir dans des formes résistantes à des thérapeutiques antérieures.

Mais dans ce concert de louanges des notes plus discordants n'ont pas tardées à apparaître, nous avons déjà vu les accidents graves possibles liés le plus souvent à une action thrombopénisante rendant parfois le traitement d'applications difficile et pouvant obliger a son abandon.

Son absence d'action dans les transformations aigues est celle de la plupart des autres traitements.

Son action apparait devoir céder le pas à la radiothérapie dans les formes à très grosses rate, mais CROIZAT dans la thèse de THERRE rapporte un nombre d'échecs plus élevé qu'il n'était coutume de le dire non seulement dans des formes antérieurement traitées mais aussi dans des formes récentes, et peut-être sur l'existence d'une radiorésistance après son emploi,sur des rémissions en règle plus courtes et sur un pourcentage inquiétant de formes semblant accélérées et ses conclusions rejoignant le point de vue de d'INTROZZI tendent à le considérer comme un traitement surtout des formes peu évolutives plutôt que comme un traitement d'attaque, et d'entretien après radiothérapie.

Nous conclurons avec CROIZAT, BAISSER, d'INTROZZI en reconnaissant au produit des avantages certains, peu de toxicité, facilité d'administration, facilité de traitement ambulatoire, résultats souvent favorables dans les formes peu évolutives, bon traitement d'entretien en particulier après radiothérapie comme traitement d'attaque et surtout dans les formes a splenomegalie très importantes et à l'exclusion des formes avec ou à tendance thrombopénique. Donc produit de premier ordre dans le traitement de la leucémie myeloïde.

LA 8 AZA GUANINE OU AZAN

Découverte en 1948 par G. W. KIDDER, expérimentée au JAPON est remarquable dans son inhibition des cellules cancéreuses par interférence dane le métabolisme purique.

Initialement réservée au traitement des cancers épithéliaux, elle fut ensuite appliquée avec un certain succès aux leucémies.

Administrée, en voie intra-musculaire à des doses variables suivant l'individu avec une posologie progressive, les doses quotidiennes allant de 40 mgrs à 160 mgrs en cures discontinues de 7 à 8 joufs séparées par des périodes de repos égales, les doses totales étant évidemment fonction des résultats obtenus.

Des incidents sont possibles, anorexie, nausées pouvant aller jusqu'aux vomissements avec diarrhée, congestion de la face, soif.

Des accidents sanguins sont possibles : leucopénie.

Ces effets secondaires sont en général prévenus par la VitamineB4, ou B 6 la méthionine ou les transfusions.

LA SELENIUM-CYSTINE

Utilisée d'abord par WRISBERGER et SUHRLOM à la suite des constations faites sur le métabolisme de la cystine et de la cystéine, elle est utilisée en tant qu'anti-métabolique dans le traitement des leucoses.

Administrée buccalement, en général à la dose de 100 mgrs. par jour avec une dose totale variable selon les résultats obtenus elle s'est révélée d'une utilisation difficile en raison de troubles digestifs internes obligeant le plus souvent à l'arrêt du traitement avant qu'elle est pu procurer les rémissions souhaitées. A surtout été utilisée dans les leucoses aigues et les leucose myeloïdes.

E. 39

C'est DOMAGK qui a montré en 1956 l'action cytotoxique exercée expérimentalement sur diverses tumeurs par la di-éthylène-imine-2-5-10-propyloxy 3-6-benzo-quinone -

WOLF et GERLISHEN en précisèrent les résultats cliniques.

Administration - doses

le produit est"employé en solution alcoolique par voie intra-veineuse à la dose quotidienne de 10 mgr le plus souvent - la dose totale administrée varie de 150 à 500 mgr, elle est fonction de ses effects - des effets nocifs peuvent obliger à l'interruption du traitement.

Incidents - accidents.

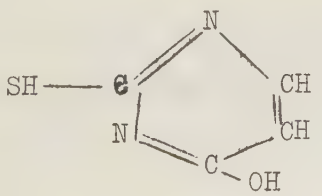
Le produit est généralement lui-même bien toléré, cependant son utilisation peut donner lieu à des intolérances : erythème, intolérance veineuse sa toxicité sanguine possible est plus grave : anémies, leucopénie, thrombopénie, aplasies médullaires graves sont possibles surtout en cas d'hémopathies prédisposante a ces troubles antérieure, d'où la necessité de controles hématologiques et la prudence thérapeutique, moyennant ces précautions d'ailleurs habituelles on peut obtenir des résultats intéressants dans le traitement des leucémies myeloïdes et lymphoïdes.

Résultats.

Il se révèle un moyen thérapeutique efficace dans le traitement de ces deux affections, il sera utilisé comme toute chimiothérapie dans les formes généralisées, si son action sur l'état général, les hypertrophies des organes hématopoïétiques, le rétablissement d'une leucocytose et d'une formule sanguine normale, si les rémissions obtenues dans ces affections par son emploi ne semblent pas avoir l'emplour et la fréquence de celles obtenues respectivement par le myleran et le chloraminophène,il apparait par ses indications dans des formes identiques et les résultats qu'il donne comme méritant sa place dans le traitement des leucoses et en particulier dans le cas de résistance à ces derniers, ou d'impossibilité d'emblée ou secondaire par accidents sanguins à les utiliser.

ANTAGOTHYROIL

Produit organique dont la synthèse a été réalisée par ASTWOOD, il répond à la formule



Il a une affinité spéciale pour la moelle osseuse et surtout pour les granulocytes, aussi s'emploie-t-il de préférence dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique ; cette action leucolytique peut déterminer des hémopathies et son emploi dans les thyréotoxicose doit s'accompagner de surveillance sanguine étroite pour déceler à son début une chute trop importante du nombre des leucocytes, celle-ci pouvant aller jusqu'à une agranulocytose.

Administration - posologie.

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, inodore et amère que l'on administre sous forme de dragées ou comprimés dosés à 0,025 grs de thiouracile, on en donne en moyenne de 6 à 10 par jour.

Résultats.

Le médicament s'il est bien supporté à des effets assez variables mais son emploi n'est pas absolument décourageant.

On a signalé l'intérêt qu'il y avait à l'utiliser en association avec d'autres anti-leucosiques en particulier l'uréthane. L'association uréthane, thiouracile assurerait par ailleurs une sensibilisation à la radiothérapie dont l'action secondaire se révèle nette, efficace et rapide pour des doses faibles.

LES ANTIFOLIQUES.

L'intérêt pharmacologique des analogues de l'acide folique, acide Ptéroyl-glutanique est dû à leur pouvoir neutralisant de l'acide folique, chimiquement proche de ce dernier ils agissent en temps que sosie d'enzymes. L'acide folique joue un grand rôle dans le métabolisme de l'acide nucléique, il est indispensable aux cellules d'une moelle osseuse saine et plus encore au métabolisme des cellules leucéniques. L'administration de ces antimétabolites produit un déficit en acide folinique.

Les produits utilisés sont l'Améthoptérine ; l'Aminoptérine, l'Aminoanfol mais surtout l'Aminoptérine ou acide 4 aminoptéroylglutanique. Il est employé par voie buccale aux doses de 0,5 à 2 mgrs par jour pendant 12 à 15 jours.

Des accidents cutanés, digestifs et hémorragiques sont souvent observés en liaison avec leur action toxique sur la muqueuse gastrique et les capillaires.

Un corps voisin apparait d'un plus grand intérêt.

LA 6 MERCAPTOPURINE.

Synthétisé par G.B. ELION, E. BURGI et G.H. HITCHINGS ce corps composé d'une base purique l'hypoxanthine et d'adénine fait partie du groupe des antagonistes structuraux, des constituants nucléaires et à ce titre est doué de propriété inhibitrice sur les leucocytes immaturés.

J. H. BURCHENAL publie en 1953 les premières observations cliniques.

Administration.

Se fait par voie buccale en une prise par jour, le produit est bien toléré et administré à la dose quotidienne de 150 à 200 mgr par jour.

Résultats.

Les effets du traitement n'apparaissent pas avant 3 à 8 semaines de traitement continu. Les résultats sont fréquemment favorables sur la symptomatologie clinique et sur la leucocytose qui s'abaisse avec normalisation de la formule, relèvement du taux d'hémoglobine. Bien que des cas de rémissions intéressantes aient été signalés dans la règle ces résultats ne se maintiennent en général, pas au delà de 4 à 5 semaines après l'arrêt du traitement nécessitant sa reprise ou une cure d'entretien.

La 6 mercaptopurine est donc susceptible de relayer utilement les autres thérapeutiques dans le traitement de la leucose myeloïde chronique, mais surtout elle s'est révélée être le seul produit actuellement capable de modifier l'évolution de la redoutable transformation myeloblastique et ce sera sa principale indication.

Accidents.

La thrombopénie est un accident rare, plus fréquent sont les leuconeutro-

pénies, elles peuvent apparaître en cours de traitement mais on assiste en général à leur réduction en cours de traitement et elles sont en règle bien tolérées.

DG 428.

Produit dérivant d'une base purique : la thyamine. Etudié d'abord par WESTPHALL, d'administration facile, buccale avec une bonne tolérance, il s'emploie à des doses progressivement croissante pour arriver à des doses journalienne allant de 40 à 100 mg.

Les résultats sont satisfaisants et la toxicité faible semble permettre son emploi en cures prolongées sans effets secondaires facheux.

B) ANTILEUCOSIQUES PERMITOSIQUES.

COLCEMIDE

L'action de la colchicine était connue depuis longtemps mais le corps trop toxique pour être utilisé dans le traitement des leucémies chroniques.

SANTAVY et REICHSTEIN réussirent à extraire du colchicum autumnale cet alcaloïde encore appelé Demecolcine et qui au point de vue chimique est la desacéthyl-méthylcolchicine.

Expérimentée par SCHER, LOUSTALOT, GROSS, le produit s'est montré capable de bloquer les mitoses au stade de la métaphase et s'est révélé beaucoup moins toxique que la colchicine.

MOESCHELIN, MEYER, LICHTMAN, BECK et BROSS ont constaté qu'il pouvait être utilisé dans le traitement des leucémies myeloïdes chroniques, qu'il était généralement bien toléré et atoxique mais se montrait inefficace contre la leucose lymphoïde.

Administration - doses.

Le produit est administré per os avec une tolérance parfaite par prises séparées de 1 mgr, la dose journalière étant de 4 à 8 mgr. La dose totale et la conduite du traitement étant variables et réglées par l'évolution du tableau clinique et des résultats hématologiques.

Le corps apparait beaucoup moins toxique que la colchicine, les accidents sont sanguins : leucopénies rendant nécessaire une étroite surveillance en cours de traitement.

Résultats.

On assiste dans la majorité des cas à l'amélioration clinique allant de pair avec une chute de la leucocytose, il n'y a pas d'action défavorable sur les globules rouges ni sur les plaquettes, au contraire dans les cas réagissant bien au traitement l'anémie est améliorée. L'action sur la lymphopoïèse est insignifiante et l'indication principale du produit est la leucose myeloïde.

La sensibilité est variable d'un malade à l'autre et des échecs du traitement sont possibles. L'action est en général rapide, la surveillance doit être rigoureuse ; doses faibles, arrêt du traitement avant d'avoir atteint une leucocytose inférieure à 20.000.

Les rémissions procurées ne dépassent pas quelques semaines nécessitant un traitement d'entretien à faible dose.

Donc produit efficace, pouvant rendre des services mais dont l'utilisation demande de grandes précautions.

N DESACETHYL-THIO-COLCHICINE.

Découverte et étudiée en 1954 par L. VELLUZ et G. MULLER, elle se révèla 100 fois moins toxique environ que la colchicine donc d'une plus grande maniabilité.

Les premiers essais thérapeutiques réalisés par HUGUENIN et E. HUANT ont montré que son indication majeure était la leucémie myeloïde, contre laquelle elle se révelait active même dans les cas de résistance à des thérapeutiques antérieures, et même en cas de poussée aigue terminale.

Ses effets portent plus spécialement sur les granulocytes et les leucopénies sont fréquentes mais se réparent rapidement à l'arrêt du traitement ce qui s'explique par le fait que la moelle osseuse n'est que faiblement intéressée par son action ce qui est évidemment un inconvénient dans le traitement de la leucémie myeloïde, aussi l'état antérieur se rétablit-il immédiatement à l'arrêt du traitement.

En outre le produit utilisé par voie veineuse donne fréquemment naissance à des phénomènes de choc et il y a necessité de tâter la susceptibilité du malade en débutant par des doses faibles. On emploie généralement de 10 à 15 mgr par jour.

D E U X I E M E C H A P I T R E

R A D I A T I O N S I O N I S A N T E S

RAYONS X.

Leur action sur les tissus lympho et myelopoietiques est bien connue, étudiée expérimentalement sur l'animal par HEINECKE elle porte sur les cellules jeunes de ces lignées et se situe au moment de leur division, elle est donc permitotique.

Les hémopathies des radiologistes ont apporté leur enseignement, l'exposition aux rayonnements est susceptible d'entrainer de légères hyperleucocytoses ou leucopénies qui disparaissent à la cessation de l'exposition mais peuvent par leur répetition évoluer vers une leucémie, une agranulocytose d'après WEIL et AUBERTIN parmis les médecins la leucémie serait beaucoup plus fréquente chez les radiologistes.

La radiothérapie a été la première grande arme thérapeutique contre les leucémies et conserve actuellement une place de premier ordre, elle représentait un gros progrès sur l'ancien procédé à l'arsenic.

Instaurés en 1902 par PUSEY puis par SENN avec des résultats remarquables sous forme d'irradiation splénique, vulgarisée en France par AUBERTIN et BEAUJARD elle s'est vite généralisée MALLARIE, BELOT, BECLERE, BICHET, MARQU2, BETOULIERES en France.

L'irridiation peut être totale, locale, segmentaire ou régionale ; elle est segmentaire régionale si le champ inférieur à 20 X 20 Cm. régionale au dessus.

L'Irridiation splénique

La plus couramment utilisée se fait par deux méthodes : celle des grands champs que l'on adaptent à la régression de la rate en cours de traitement ; l'antérieur est le plus efficace et le plus utilisé mais le plus dangereux, on utilise aussi le champ postérieur, plus rarement un latéral. C'est la technique la plus utilisée, on emploie une dose totale de 800 à 1200 r-.

On utilise aussi lorsque la rate est très volumineuse la technique des petits champs obtenus par division de l'aire de projection cutanée de l'organe chacun étant irradié successivement sous filtration de 0,5 à

1 mm de cuivre , la dose totale étant de 800 à 1000 r - les séances étant le plus souvent tri-hebdomadaires.

L'irradiation osseuse

Segmentaire se fait sur le sternum et les epiphyses des os longs avec une dose totale de 800 r par champ environ, en plusieurs séances.

On pratique aussi l'irradiation des principaux carrefours d'adenopathies superficielles par un champ direct ou deux champs opposés par séances de 100 à 300 r avec un total par champ de 500 à 1000 r.

L'irradiation ganglionnaire profonde médiastinale se fait par irradiation régionale avec rayonnement pénétrant ou par deux portes d'entrées antérieures ou postérieures - de même pour l'irradiation régionale profonde abdominale quelquefois utilisée dans les adenopathies profondes de la leucose lymphoïde.

La radiothérapie générale utilisée d'abord par DESSAUER, appliquée aux leucémies par TESCHENDORF, en 1925, convient à la leucémie, affection généralisée, l'irradiation du corps est totale et homogène avec un effet identique par irradiation successive des deux moitiés du corps, elle a d'abord été utilisée avec deux ampoules, une pour chaque étage du corps, PALMIERI, MARQUES, BETOULIERES, avec une distance anticathode-peau de 3,50 mètres pour une irradiation totale,de deux mètres pour une surface correspondant au tronc, on utilise des doses faibles 10 à 25 r avec une à quatre séances par semaine et une dose totale fixée par les résultats voisins de 250 r.

Il faut être prudent avec ce procédé car il provoque beaucoup plus que les autres des anémies brutales, sn effet se continue une dizaine de jours encore après l'arrêt du traitement ; on pratiquera après chaque séance un hémogramme et on n'essaiera pas de descendre au-dessous de 10 000 gb.

Conduite du traitement

On s'efforcera surtout de retarder la date où il n'aura plus d'action, donc doses suffisantes lorsque les signes sont évidents, frapper fort en

cherchant à espacer les séries d'irradiation, la règle actuelle est en effet à l'abstention des cures d'entretien, on attend la rechute pour reprendre le traitement ; mais celà peut être cause d'anémie ou de leucopénie impressionnante d'où la nécessité d'une surveillance hématologique serrée, une adaptation du traitement aux controles successifs, un arrêt judicieux de l'irradiation, tenant compte de la continuation de ses effets les semaines suivantes.

Accidents.

Ils sont surtout le fait de la roentgenthérapie totale, l'incident le plus fréquent est le "mal des rayons", extrèmement fréquent dans ses manifestations mineures et sans conséquences, il peut être s'il n'oblige en règle pas à l'arrêt du traitement extrèmement facheux avec ses malaises, lipothimies, fièvre, troubles digestifs, parfois persistants après l'arrêt de l'irradiation, on peut y pallier par une diététique convenable, la vitaminothérapie,les anti-histaminiques.

Les complications anémiques plus rares que l'action contraire peuvent atteindre une intensité facheuse dans certains cas.

Les accidents hémorragiques dans la génèse desquels les rayons X semblent bien jour un rôle par anémie thrombopénie, neutropénie se voient surtout avec la radiothérapie totale, enfin une atteinte grave de une ou plusieurs lignées sanguines est possible.

La transformation aigue ne semble pas devoir être mise systématiquement au compte de la radiothérapie dans les formes anciennes traitées, celle-ci étant une évolution terminale fréquente de ces affections.

Résultats.

Les résultats les plus satisfaisants sont obtenus dans les leucémies myeloïdes, ils sont plus limités dans les lymphoïdes (WEIL) ou ils s'épuisent plus vite.

Les effets de l'irradiation portent sur tout le tableau clinique, l'état général s'améliore, action en général un peu retardée ; prise de poids, sensation de bien-être qui remplace l'habituelle asthénie, dis-

parition de la températures, des douleurs.

Le diagramme splé nique permet de juger de l'action sur la splénomégalie régression variable, totale, partielle ou nulle, moins nettes en général quand on s'avance dans l'évolution de la maladie.

Le plus souvent on assiste à la réparation de l'énémie, au relèvement du taux d'hénoglobine, a une baisse de la leucocytose quelquefois après plusieurs jours d'irradiation, parfois deux semaines avec normalisation de la formule sanguine par disparition des éléments immaturés et amélioration médullaire.

La leucémie lymphoïde à des réactions moins régulières, le plus souvent cependant les résultats sont favorables, des cas de résistance sont possible, et à l'extrème on peut noter une grande sensibilité, le plus souvent on assiste à une bonne amélioration de l'état général, les adénopathies diminuent, la rate regresse, la leucocytose diminue et la formule tend à la normalisation, mais dans la majorité des cas, la formule n'est pas parfaitement rectifiée (WEIL) et l'action sur l'anémie est en général moins heureuse que dans la leucémie myeloïde.

Malheureusement ces améliorations apportées par le traitement ne sont que transitoires, quelques semaines, quelques mois plus tard on assiste à la rechute ; les meilleures rémissions avoisinnent un an, puis c'est la reprise évolutive et l'action de la radiothérapie est de moins en moins efficace à mesure que l'on avance dans l'évolution de la leucose les rémissions sont plus courtes, la radioresistance apparait et le traitement n'est plus aptes à enrayer l'évolution.

PHOSPHORE RADIOACTIF.

Utilisé depuis 1939 dans le traitement des leucoses chroniques à la suite de LAWRENCE le P 32 est une substance radioactive en désintégration continue dont la période est de 14,3 jours ; la moitié des atomes radioactifs est administrée à l'organisme pendant les 14 jours suivants l'administration,la seconde moitié dans les 14 jours suivants et ceci a son importance pour la posologie et le rythme de son administration, un millicurie du corps équivaut pendant 24 heures à une irradiation totale de 0,6 r (KENEY).

Il réalise une atteinte élective des tissus leucosiques et une irradiation totale et régulière par sa fixation élective sur les cellules en croissance et en multiplication, de plus il est attiré par les tissus riches en phosphore ; moelle osseuse, ganglions lymphatiques le sont particulièrement et les tissus hématopoiétiques sont un siège important de synthèse de protéines phosphorées, action qui sera donc d'autant plus marquée qu'ils sont ici le siège d'un hyperfonctionnement.

Les cellules souches des lignées blanches et rouges sont les plus sensibles aux radiations (CROIZAT, BERGER, CREYSSEL).

Donc comme avec la radiothérapie générale toutes les localisations leucémiques sont touchées par le p32 qui réalise une irradiation complète et relativement sélective.

Administration - doses.

Certains auteurs préfèrent la voie buccale (CROIZAT, BERGER, CREYSSEL) sous forme de sels de potassium pris le matin par le malade à jeun depuis la veille et suivie d'un jeune de trois heures : la dose absorbée par voie digestive représenterait 70 à 80 % de la dose totale administrée. D'autres auteurs lui préfèrent la voie intra-veineuse qui évite un jeune rigoureux et permettrait une assimilation totale et controlée.

Le mode d'administration est régit en principe par son activité physique et biologique compte tenu de la période de décroissance du P32 et de son élimination physiologique urinaire on peut admettre que au bout

de deux semaines l'activité biologique est tombée au quart de son activité initiale alors que son activité physique est réduite de moitié, ce qui intervient dans le règlement et le renouvellement des doses.

On aura le double souci d'administrer la dose la plus faible susceptible d'obtenir un effet satisfaisant et d'évaluer les effets d'une ingestion avant d'administrer la suivante, il faudra attendre quinze jours pour juger des premiers résultats et l'effet maximum sera obtenu vers la troisième semaine.

Les effets et durée du traitement dépendent du type de leucose traitée, des facteurs individuels, des résultats et en particulier des controles hématologiques.

Différentes attitudes dans l'administration selon les auteurs

dose massive de dix millicuries, doses faibles (1 à 2 millicuries) d'aè bord rapprochées puis espaçées, dose test forte tous les quinze jours réglées par l'hémogramme, dose forte initiale, puis doses dégressives de plus en plus espacées, dose initiale maintenue régulièrement tous les cinq jours enfin. Avec une dose totale variable 20 à 40 millicuries.

Les meilleurs résultats sont obtenus semble-t-il par l'administration d'une dose initiale maintenue : ici comme avec les rayons X une dose unique massive donne des résultats spectaculaires mais la rémission est brève et le procédé non sans dangers.

Le procédé réduit en outre la dose totale administré ainsi que la durée du traitement ; il est d'ailleurs possible à titre ambulatoire si l'état du malade le permet tous facteurs d'un bénéfice psychologique non contestable.

Incidents - accidents.

Il est en règle mieux toléré que la radiothérapie. L'effet de son action étant suivi par une latence de 2 à 3 semaines et l'arrêt étant suivi d'un effet retard par prolongation des effets biologiques pendant 2 à 3 mois l'expérience montre que les chiffres diminuent encore de moitié ou des

deux tiers non seulement pour les éléments pathologiques mais aussi pour les éléménts sanguins normaux fait courir un risque de thrombopénie, neutropénie, myelose aplasique ou hypoplasique. Il n'y a pas de risuqe de répercution sur la lignée rouge (CROIZAT) - les risques sont plus grands dans le cas de leucose lymphoïde plus sensible.

D'où la necessité d'un controle hématologique, constant avant toute nouvelle administration et une fin de traitement rendue plus délicate, il faut s'arrêter avant d'avoir obtenu un taux normal de leucocytes.

Résultats.

Dans les leucémies myeloïdes les résultats sont comparables à ceux obtenus par les autres méthodes : radiothérapie ou chimiothérapie - on observe après un temps de latence de quelques semaines une baisse en général spectaculaire de la leucocytose, la rate regresse plus lentement (4 à 5 mois), les résultats sont variables comme avec toute autre méthode selon le sujet et le fait qu'il a été traité ou non antérieurement - dans les cas déjà traités l'action reste satisfaisante et l'évolution est sensiblement comparable à celle des formes récentes.

Les rémissions obtenues sont de six à dix huit mois au début et vont en s'amenuisant au fur et à mesure des reprises du traitement. Le tissu lymphoïde étant généralement plus sensible aux radiations nécessitera des doses plus faibles et une plus grande prudence en finde traitement - les résultats obtenus sont rapides et satisfaisants, tant cliniques que sanguins, cependant il persiste en règle en fin de traitement un taux élevé de lymphocytes ; les ganglions ne diminuent qu'avec un grand retard (5 à 6 mois) et il semble important d'insister sur le risque de thrombopénie particulier à la leucose lymphoïde d'où la possibilité d'hémorragies.

l'évolution plus lente des leucémies lymphoïdes permet d'obtenir de plus longues rémissions - les résultats dans les cas déjà traités sont assez satisfaisants.

En résumé, traitement en général bien toléré, mieux que la radiothérapie, d'administration plus courte, plus simple donc plus facilement ambulatoire sous couvert de la surveillance habituelle à toutes les thérapeutiques des leucoses.

Ses résultats sont comparables à ceux obtenus par les autres méthodes : supérieurs pour la plupart des hématologues à la radiothérapie et surtout dans les cas sans foyers ou à localisations multiples ou elle est d'application délicate, il est encore capable d'agir dans des cas de radiorésistance, dans les leucoses anciennes-rebelles aux autres thérapeutiques.

Le traitement doit être discontinu, et repris le plus tard possible

AUTRES RADIOISOTOPES

Ont été également utilisés le :

AU 198 ou Or radioactif a été proposé par SHEPPARD et HAHN utilisé sous forme de solution colloïdale en perfusion dans du sérum isotonique.

Sa durée de vie courte (période de 27 jours) en rendent l'utilisation techniquement difficile, en outre siège d'un important rayonnement gamma sa manipulation en est assez délicate.

A- S. 76 ou Arsenic Radio-actif.

A été également utilisé. Essayé en 1947 par BLOCK, JACOBSON et NEAL, il donne un rayonnement Beta et Gamma très important mais sa période est très brève et sa tolérance digestive, il est en effet utilisé par os est assez mauvaise. Un dermo-trophisme net l'a fait réserver plus spécialement pour des indications particulières lymphodermiques.

THORIUM X

A été également utilisé dans le traitement des leucémies chroniques, second dérivé de désintégration du mésothorium il est lui-même instable et se désintègre rapidement.

Il ne s'accumule pas dans l'organisme et est éliminé ainsi que les produits de sa désintégration deux à trois semaines après son injection.

Son administration se fait par voie intra-veineuse ou intra-musculaire d'ampoules dosées pour un jour fixé par l'activité décroissante du produit.

Pour WEIL c'est une méthode secondaire "qui ne peut que doubler la radiothérapie".

Pour AUBERTIN c'est une "médication temporaire souvent intercalaire" en règle, on pratique dans les leucémies chroniques cinq injections successives à raison de une par semaine.

- 2 X 400 unités
- 1 X 450 unités
- 2 X 500 unités

On observe ensuite un repos de deux mois et on ne pratique pas plus de deux traitements par an.

TROISIEME CHAPITRE

HORMONOTHERAPIE

LA CORTISONE.

Des études sur la corrélation pathologique de la cortico-surrénale du point de vue de la prolifération des cellules lymphosanguines, ou d'une façon plus générale du point de vue du processus cancéreux ont conduit à employer la cortisone dans le traitement des leucémies.

Selon HAMBURGER elle provoquerait une leucopénie chez l'homme normal.

Chez les animaux autopsiés après surrénalsctomie remarque SAINTON "les ganglions lymphatiques sont tuméfiés, les macrocytes et les polynucléaires sont nombreux".

Dans la maladie d'ADDISON selon SAINTON il y aurait en général lymphocytose, par contre dans le syndrome de CUSHING la formule sanguine présente une neutrophilie avec lympho et éosinopénie. La surrénale est le relais de l'action leucopénique par injection d'A.C.T.H. Les extraits surrénaux réalisent la lymphopénie qu'on ne peut produire après l'injection d'A.C.T.H., après surrénalectomie. Les leucocytes diminuent de nombre dans le canal thoracique, il s'est produit une inhibition de la lymphopoièse.

On peut résumer les résultats :

Hypercorticisme surrénal : Lymphopénie
Polyglobulie

Insuffisance corticosurrénale : Lymphocytose
Eosinophilie.

Le controle de la cancérogénèse par la corticosurrénale a été souligné par des preuves apportées par le Professeur JOSSERAND qui dans ce rôle place la corticosurrénale parmi les glandes les plus importantes. Les animaux préparés par injection de broyats tumoraux ou cancéreux eux-mêmes ont les glandes surrénales susceptibles de mettre un frein au processus cancéreux. D'après FLEMING les extraits surrénaliens d'animaux normaux ne sont que peu actifs.

Les modifications histologiques du tissu surrénal sont aussi remarquables . André JOSSERAND, Boris SOKOLOFF font remarquer la suracti-

vité du cortex lorsque débute le processus néoplasique. Ils attribuent cette suractivité à une manifestation de défense. Il se produit initialement une hyperactivité de la glande. Ce sont les hormones du groupe métabolique qui semblent les plus actives. Peut-être, pour suivre l'opinion de JOSSERAND, pourra-t-on isoler une hormone d'une activité anti-néoplasique plus poussée. A l'activité surrénal succède rapidement une surcharge lipidique. La corticosurrénale augmente de volume, prend une teinte blanchâtre et perd son comportement d'inhibition de croissance.

C'est à propos de la corticosurrénale que JOSSERAND a émis l'hypothèse de la stabilisation néoplasique. Il se produirait simultanément une croissance et une lyse, équilibre instable maintenu par la sécretion endocrine. Il faudrait des phénomènes allergiques pour que cet équilibre perde sa stabilité. Lorsque cet équilibre est rompu apparait une nouvelle poussée évolutive clinique.

Parmi les hormones du cortex, c'est la cortisone qu'est dévolu un rôle thérapeutique. La D.O.C.A. n'est pas employée bien qu'on lui ait reconnu une action anti-tumorale dans la leucémie spontanée du rat et de la souris : elle favorise la prolifération conjonctive. Plutôt que la cortine naturelle on utilise la cortisone pour son rôle antitoxique parce qu'elle catabolise les protéines des tissus lymphoïdes et des cellules éosinophiles pour son action antiproliférative.

Lorsqu'on utilise la cortisone on doit prescrire en outre le régime sans sel et faire prendre un gramme de chlorure de potassium par jour, il faut surveiller oedèmes et tension artérielle et pour pallier à son action sur la corticosurrénale faire des injections d'hormone rôle ou une série d'A.C.T.H. son emploi d'autre part peut conduire a un diabète stéroïde, insulinorésistant.

Du point de vue de son action dans les leucoses on constate le plus souvent une amélioration de l'état général, la splénomégalie et la leucocytose sont susceptibles de régression. Elle reste sans effet dans les leucémies terminales. Certains auteurs conseillent son utilisation à des doses beaucoup plus élevées pouvant atteindre 1 gramme par jour et alors

sans les inconvénients habituels aux doses habituelles et avec des résultats plus favorables.

Métacortandracine.

Corps de composition voisine mais trois à cinq fois plus actif son apparition devait bientôt amener son essai dans le traitement des leucémies.

Sa posologie est celle de la cortisone compte tenu de sa plus grande activité. Le plus souvent les doses utilisées varient de 30 à 50 mgrs. par jour, mais dans certains cas où cette posologie se révelait insuffisante des doses allant jusqu'à 100 mgrs ont été utilisées pendant quelques jours seulement, il ne faut pas cesser dans ces cas brutalement son emploi et passer par des doses dégressives à l'obtention d'une dose d'entretien variable selon les individus.

Son utilisation n'amène en général pas d'incidents, il n'y a pas de phénomènes de rétention hydrique malgré un régime normal, ni modification du faciés, ni signes cushingoïdes. Le seul incident mais fréquent est l'existence de brulures gastriques le plus souvent passagères et en tout cas cédant à l'administration de bismuth.

Son action se révèle surtout favorable sur l'état général bien qu'elle ne puisse être mise en évidence par des tests objectifs, action rapide et nette, euphorie, mieux-être, reprise de l'appétit.

Variable sur la température, il y a cédation des douleurs. Dans les leucémies chroniques, on ne note en général pas d'action nette sur la leucocytose, l'anémie semble influencée favorablement. L'hypertrophie splénoganglionnaire est influencée d'une façon inconstante.

Elle apparait donc comme plus efficace et de moindre inconvénients.

Décadrols.

Dérivés cortisoniques récents sont chimiquement des 16 alpha méthyl stéroïdes. Doués d'un pouvoir anti-inflammatoires étonnant et d'une grande

tolérance digestive ils sont dix fois plus actifs que l'hydrocortisone ce qui permet de les utiliser à doses plus faibles. Le plus intéressant d'entre eux est le Décadron : 16 alpha-méthyl-fluoro-deltacortisone.

On reconnait actuellement à ces produits, outre leurs actions antimitosiques, anti-inflammatoires et leur action favorable sur l'hématopoïèse un rôle non négligeable comme désensibilisants, comme protecteurs médullaires à une autre thérapeutique anti-leucosique associée ce qui constitue une raison de plus à leur utilisation en association à une autre thérapeutique.

TRANSFUSIONS - HYGIENE - TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES.

La substitution sanguine dans le traitement des leucémies chroniques a été faite dans le but d'apporter certaines substances antileucosiques, travaux de BERNARD et BESSIS - le sang d'un sujet non atteint d'affection hématologique apporterait au malade par la transfusion des éléments d'un mécanisme de régulation anti-leucosique - certains auteurs poursuivant cette hypothèse ont été jusqu'à réaliser l'exanguino transfusion pour accroître au maximum l'effet d'une régulation anti-leucémique en choisissant de préférence des donneurs soumis à la corticothérapie.

CROIZAT, REVOL et MOREL employèrent deux fois cette méthode qui permet d'ôter du sang du malade une grosse quantité de cellules leucosiques et peut-être des éléments plasmatiques pathologiques et ils ont obtenu après quelques semaines une amélioration du taux des globules rouges et une diminution de la leucocytose.

Le traitement par les transfusions simples a des résultats très inconstants sur la série blanche - mais elle a au moins l'avantage de réparer une anémie que l'on trouve habituellement chez le leucosique, celui de permettre de pallier à des effets intempestifs éventuels du traitement sur certaines lignées et éventuellement d'en permettre la poursuite malgré ceux-ci - citons ici l'emploi de plasma ou de sang enrichi en plaquettes bénéfiques dans l'atteinte de cette lignée, en permettant la restauration ou la prévention, la thérapeutique dans les accidents hémorragiques et éventuellement permettant de poursuivre cette thérapeutique - nous pensons plus particulièrement ici au myleran, en même qu'elles traitent l'anémie.

Les transfusions sont donc un facteur très important du traitement des leucémies chroniques et il n'est guère de nos observations ou nous n'y ayons eu recours à un moment ou a un autre de l'évolution. Elles doivent être isogroupes, abondantes et répétées. Les règles d'hygiène et le régime ont été bien codifiées par SAVY - régime substentiel riche en

bases pufiques et en acides nucléiques pour compenser l'élimination des produits de la lyse nucléaire - on prescrit habituellement la médication hépatique (extraits de foie concentrés) la médication anti-anémique (fer, vitamine B 12)

Le repos sera de rigueur dans les périodes d'aggravation, nous n'insisterons pas sur les thérapeutiques complémentaires destinées à une meilleure tolérance du traitement : vitaminothérapie, sédatifs, anti-histaminiques ou celles nécessaires à la correction de divers accidents ; vasculaire, anti-hémorragique - des traitements symptomatiques ou locaux particuliers peuvent être nécessaires pour lutter contre les troubles de compression, une atrophie musculaire consécutive à un long repos au lit en période de poussée ; tous traitements indispensables à un meilleur état psychologique, à un état général meilleur qui permettra au malade de profiter au mieux des rémissions de la maladie.

Ils sont évidemment aussi essentiels que le traitement de l'affection elle-même.

D E U X I E M E P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

EXPOSE DE 16 OBSERVATIONS DE MALADES ATTEINTS DE

LEUCEMIE MYELOIDE

ET REGULIEREMENT SUIVIS DANS SON SERVICE PAR

LE DOCTEUR P. FLANDRIN

RESULTATS ET COMMENTAIRES THERAPEUTIQUES

CHAM. C. 63 ans.

10.X.1956 - 25.X.1956.

L'Affection débute en Juillet par une baisse de l'état général, asthénie, anorexie, amaigrissement et splénomégalie d'apparition récente entrainant une gène.

A son entrée hépato et splénomégalies sont discrètes, l'état général est bon.

L'Hémogrammemontre une anémie à trois millions et : 20.400 globules blancs, dont 8 % de myéloblastes, 18 % de myelocytes, 8 % de normoblastes.

Traitement : Transfusions (2 par semaines)
Myleran 6mg par jour.
Rutascol 3 C par jour.

Après 17 jours d'hospitalisation elle sort avec le même traitement, la leucocytose est à 20 000, mais il n'y a plus de myeloblastes,

25.1.1957 - 23.II.1957.

Nouvelle hospitalisation en janvier, pâleur extrême, la rate a bien régressée. L'hémogramme confirme l'anémie : 2.400.000, la leucocytose est à 5.000 avec 7 % de myelocytes et 20.000 plaquettes. Hématies nucléés 7 %.

La malade a absorbé alors 540 mg. de Myleran, on l'arrête et on traite la malade par transfusions et plasma hyperplaquette. La malade va cependant présenter une hématurie assez importante. L'anémie va se réparer progressivement pendant que la leucocytose se stabilise aux alentours de 3.000 avec disparition des myelocytes, le taux des hématoblastes se relève très mal passant de 20 à 65.000.

Elle quitte le service avec une prescription de Rutascol.

Pendant 27 mois, elle ne fera aucun traitement, conservant toujours des cellules jeunes dans ses formules sanguines, en mai 1959 elle reçoit pendant 2 mois du Myleran à des doses de 4 à 6 mg par jour associé à de l'hydrocotancyl. Devant la persistance des formes jeunes dans la formule sanguine et l'aggravation de l'anémie elle est de nouveau adressée au

Docteur FLANDRIN qui ne la verra que le 1.9.1959.

A l'examen existence d'une hépatomégalie, pas de ganglions. Le dernier hémogramme montre : G.R. 4.520.000 G.B. 6.400, myelocytes 1 %, métamyelo. 1 %, P.N. 67 %, L. 25 %, Mono. 6 % ; et 80.000 plaquettes.

Indication : Bécilan 3C par jour.
Erythroton 3C par jour.

En Résumé Leucémie myéloïde chronique avec réaction érythroblastique non traitée antérieurement et qui reçoit une cure de 3 mois de Myleran soit 540 mg. parfaitement toléré et avec un bon résultat hématologique (leucocytose à 3.000 et disparition des éléments immaturés un mois après l'arrêt de la thérapeutique) mais action dépressive sur les plaquettes dont le taux passe de 200 à 20.000 responsable d'une hématurie et dont le taux ne réagit que lentement à un traitement intense. Après une rémission de 27 mois nouvelle cure de Myleran de 2 mois, revue 2 mois après avec un résultat satisfaisant.

FREC. M. 69 ans

3.4.1956 - 12.5.1956

Découverte en 1951 d'une importante splénomégalie par plusieurs médecins, la malade refuse toute exploration biologique, elle est vue en 1953 par le Docteur FLANDRIN qui fait pratiquer un hémogramme montrant 22.700 globules blancs dont 2 % de myelocytes et 2 % de métamyelocytes. La malade qui se sent bien ne se soumet pas à un bilan plus complet et refuse toute thérapeutique.

Hospitalisée en 1956 pour une affection intercurrente. La leucocytose est alors à 38.000 dont 4 % de myelocytes et 1 % de promyelocytes. Le bilan sanguin alors effectué est typique de leucose myeloïde chez cette malade en bon état général dont l'abdomen est déformé par une splénomégalie monstrueuse, il existe en outre une adénopathie sus-claviculaire.

Traitement entrepris Myleran 6 mg par jour.

L'évolution se fait vers l'amélioration clinique, la rate régresse

et surtout devient moins dure, pas d'amélioration sanguine au début (il n'y a pas d'anémie). Après 150 gr. de myleran la leucocytose a sensiblement augmentée, les formes jeunes sont plus nombreuses, et une chute des plaquettesde 80 à 50.000 oblige à suspendre quelques jours le traitement et à faire du sang hyperplaquette. Le chiffre des plaquettes remonte à 168.000 on le reprend à la dose quotidienne de 4 mg. La leucocytose commence alors à baisser ; 15 puis 9.000 globules blancs, les formes jeunes diminuent et la malade sort, elle poursuivra son traitement sous surveillance.

Pendant 4 mois et demi elle poursuit le même traitement recevant 4 à 6 mg de Myleran par jour. La leucocytose passe à 6.000 sans formes immaturés puis à 3.600, le taux des plaquettes étant à 200.000. Il n'y a plus alors d'adénopathies, la rate a bien diminuée et on arrête le traitement alors que la malade a reçu 730 mg. de myleran.

Après une rémission de 5 mois une légère hépatomégalie (et 5.000 globules blancs font reprendre 3 semaines son traitement à la dose de 6 mg. Pendant un an elle fera des cures discontinues de myleran de 10 jours par mois à des doses de 4 à 6 mg. L'état clinique est excellent et la malade poursuit normalement ses activités.

En Juin 1958, une leucopénie à 2.200 avec 98.000 plaquettes et 4 millions de globules rouges font arrêter le myleran et l'on traite la malade avec Eucytol et Leuco 4. Puis Bécilan.

Elle poursuivra ce traitement en cures discontinues pendant 15 mois le taux des leucocytes se relevant lentement. Les derniers examens pratiqués montrent une leucocytose à 5.400, 4.500.000 globules rouges, 280.000 plaquettes, pas de formes immaturés et un état général avec état clinique excellent.

On continue Bécilan et Erythroton en cures discontinues.

En Résumé. Leucose myeloïde traitée d'emblée au Myleran à domicile après une courte hospitalisation, traitement bien supporté ayant entrainé au début une thrombopénie passagère puis rémission de 5 mois après une cure de 730 mg. de Myleran qui est pris ensuite en cures discontinues pendant un an. Traitement qui aboutit alors à une leucopénie descendant

jusqu'à 1.900 globules blancs et dont le taux se relève lentement, après un an de traitement avec Becillan, Leuco 4 et Erythroton en cures discontinues l'état clinique et hématologique de la malade est excellent.

RIV. P. 65 ans

7.1.1956 - 20.1.1956

Malade accusant une baisse de l'état général depuis un an et ayant eu un mois auparavant une stomatite hémorragique, puis purpura, ecchymoses et hémorragies lors d'avulsion dentaire.

A l'entrée : pâleur extrême, ulcérations buccales hémorragiques adénopathies axillaires, pas d'hépato ni de splénomégalie.

Hémogramme : globules rouges 1.400.000, globules blancs 55.000, leucoblastes 49 %, myelocytes 10 %, métamyelocytes 7 %.

Myelogramme : 14 % de myeloblastes.

Traitement Transfusions 400 cc (il en recevra 4)
Hydrocortisone 10 c par jour
Médication vasculaire et coagulante

Après quinze jours de traitement la leucocytose est à 120.000 dont 9 % de myeloblastes, 23 % de myelocytes. Les hémorragies s'aggravent, necléna puis coma hémiplégique et le malade décède.

Donc Leucose myeloïde en poussée aigue terminale dont l'évolution n'est pas influencée par le traitement hormonal.

GAR. G. 56ans

8.2.1956 - 17.3.1956

Début de l'affection en 1954 par un traumatisme révélateur, splénomégalie avec à l'hémogramme 3.000.000 de globules rouges, 240.000 globules blancs, myeloblastes 7 %, promyelocytes 11 %, myelocytes 32 %, métamyelocytes 19 %.

Traitement Après un échec de l'Uréthane qui de plus est mal supporté eczéma. On pratique à titre externe de la radiothérapie splénique, enfin d'irradiation, la leucocytose s'est abaissée à 9.000.

Après une rémission de sept mois on assiste à la reprise évolutive de l'affection avec 48.000 globules blancs. Nouvelle irradiation en Juillet avec un bon résultat clinique et hématologique.

Six mois plus tard d, nouvelle reprise évolutive : 96.000 globules blancs Le malade est alors hospitalisé.

A l'examen Splénonégalie débordant de trois travers de doigt et adénopathies sus-claviculaires.

Hémogramme Globules rouges 3.300.000, globules blancs 77.000 dont 41 % de formes immaturés avec quelques myeloblastes.

Traitement Transfusions 400 cc (5)
radiothérapie splénique 300 rayons en 12 séances
tibiale 2.000 rayons en 10 séances.

Le traitement est parfaitement supporté, résultat hématologique favorable globules rouges 4.200.000, globules blancs 7.400.

Conclusions Leucose myeloïde découverte en poussée myeloblastique avec 68 % de cellules immaturés traité après un échec de l'uréthane par de la radiothérapie splénique à trois reprises et sans incidents, les deux premières fois sans hospitalisation et avec de bons résultats procurant au malade des rémissions de sept puis de six mois. Malade non suivi depuis.

EYR. J. 19 ans

2.2.1955 - 15.4.1955

L'affection débute par une grosse atteinte de l'état général avec syndrome péritonéal subocclusif fébrile ; les examens montrent qu'il s'agit d'une leucémie myeloïde en poussée évolutive (hémogramme cf tableau)

Traitement : Transfusions (23 pendant ce séjour)
Hydrocortisone (10 c pendant 55 jours 5550 mg.)

	2.2.55	11.2.55	15.2.55	18.2.55	24.2.55	6.3.55	14.3.55	21.3.55	28.3.55	4.4.55	9.4.55
G. R.	3.600.000	3.500.000	3.900.000	4.600.000	5.300.000	4.100.000	5.100.000	5.400.000	5.500.000	5.500.000	5.000.000
G. B.	214.000	48.000	43.000	64.000	80.000	73.800	47.700	46.000	26.400	23.000	10.300
H. b.	60	70	90	90 %	100 %	100 %	95 %	95	110	115	105
V. G.	0,82	1	1,15	1	0,95	1,2	0,92	0,90	1	1,15	1,05
Polyn. N	55	50	75	68	63	73	73	63	50	79	70
Polyn. E	2	1	0	0	3	0	1	3	3	2	4
Polyn. B	8	3	1	0	5	1	1	6	2	3	3
Lymph. G	10	10	10	9	4	17	6	10	5		13
Lymph. P	0	0	0	0	0	0	0	1	3		
Monocytes	2	5	3	0	1	1	7	9	2		9
Promyelo-cytes	3	0	0	0	0	0	0				
Myelocytes	12	23	11	23	14	7	12	9	25		1
Métamyelo-cytes	8	8	0	0	10	1	0		10		

Après cinq jours de ce traitement le ventre est moins tendu et permet de palper une énorme rate descendant à la symphise pubienne, le malade se sent beaucoup mieux et à repris l'appétit. Le 14 on associe à ce traitement Purinéthol 4 c par jour. Le traitement est bien supporté, l'état général s'améliore, la splénomégalie régresse régulièrement ; On peut voir à la lecture du tableau la régression spectaculaire de la leucocytose les premiers jours, mais elle s'élève de nouveau après deux semaines malgré que le Purinethol est été ajouté au traitement pour redescendre ensuite trois semaines après. Il quitte le service alors que la cortisone a été arrêtée depuis 18 jours, il en a reçu (5550 mg) il continuera à prendre du purinéthol à domicile sous controle. (Il a reçu 10 gr de purinéthol durant son séjour.

Le 10 Mai des troubles digestifs (diarrhée) incitent à suspendre le traitement (il a pris alors 15 gr de purinéthol) le malade va bien, la rate a bien régressée, la leucocytose est à 9.000 sans éléments immaturés.

La rémission procurée a été de un mois et demi, devant l'augmentation de la splénomégalie, l'élévation de la leucocytose à 17.000 avec réapparition de rares myelocytes, on reprend le purinéthol, il sera repris de façon subcontinue selon les examens sanguins à des doses variables pendant les six mois suivants (16 gr pendant ces six mois)

2ème Séjour 12.12.1955 - 15.1.1956

L'état général est moins bon, la splénomégalie énorme, subictère des conjonctives.

L'hémogramme montre une anémie à 3.350.000, une leucocytose à 102.000 dont 20 % de myelocytes et 57 % de cellules leucoblastiques au myellogramme.

On s'adresse alors à la radiothérapie splénique que l'on doit arrêter après 6 séances (6 X 200 r) la leucocytose est alors à 900 avec une anémie à 1.300.000 - on multiplie les transfusions, l'anémie se répare mais quinze jours après la leucocytose est remontée à 7.000 puis à 65.000 et il y a apparition de 45 % de leucoblastes dans le sang pendant que l'état général s'altère, des hémorragies apparaissent, hématomes, épistaxie otorrhagies rebelles, hyperthermie à 40 et le malade décède après un an d'évolution connue.

En résumé Découverte chez un jeune homme de 19 ans d'une leucémie myeloïde améliorée rapidement et spectaculairement par la cortisone mais passagèrement malgré l'adjonction de purinéthol dont l'influence favorable se fait sentir après trois semaines. Après une rémission de trois mois et demi l'affection sera stabilisée pendant huit mois par le p purinéthol pris en cures subcontinues à doses réglées par une surveillance rigoureuse.

La reprise évolutive aigue est stoppée spectaculairement par la radiothérapie qui n'enraye cependant pas l'évolution terminale.

BIO. H. 53 ans.

15.10.1956 - 27;11.1957

Début de l'affection en 1954 par l'installation progressive d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement avec il y a trois mois état subfébril par poussée accompagnées de douleurs osseuses.

Examen hépatosplénomegalie discrète.

Hémogramme gr : 4.000.000, b : 13.500, myelocytes : 13 %, métamyelocytes : 7 %, le myelogramme est confirmatif plaquettes : 250.000.

Traitement : Le malade reçoit pendant son hospitalisation quatre transfusions et trois c. demyleran par jour : il quitte le service une semaine après le début de ce traitement avec un examen de sang sensiblement identique, le myleran n'a pas encore agit. Il sera suivi en dehors du service.

MACH. L. 32 ans

21.1.1943 - 30;L.1943

Début par amaigrissement, asthénie et perception d'une masse dans l'hypocondre gauche, leucocytose à 600.000.

A l'examen splénomégalie atteignant l'horizontale passant par l'ombilic, anémie à 2.150.000, leucocytose à 243.000 avec myelocytes : 42 %, promyelocytes : 1 % , métamyelocytes : 6 %.

Traitement radiothérapie splénique. Après deux semaines d' irradiation la malade sort, elle poursuivra ce traitement chez elle.

BOV. G. 55 ans.

23.11.1955 - 14.1.1956

Malade ayant présenté 18 et 2 mois avant la découverte de sa leucose des hématomes considérables occasionnés par destraumatismes minimes et six semaines auparavant une vive douleur de l'hypochondre gauche avec douleurs sternales. On découvre alors une splénomégalie débordant de quatre travers de doigt. Les douleurs sterno-costales persistent.

Hémogramme : globules rouges 4.800.000, globules blancs 86.000 dont 30 % de cellules immaturés, et 54 % de paramyeloblastes au myelogramme.

On ne peut à ce moment pour des raisons techniques entreprendre un traitement radiothérapique, le malade est mis à :

Hydrocortisone 10 c par jour.

Transfusions 400 cc (il en aura 17)

La leucocytose s'abaisse à 20.000, puis à 11.500 dès le 23, 12 avec diminution du pourcentage des cellules myelocytaires (10 %) ; mais un nouveau myelogramme montre la présence de 88 % de leucoblastes.

Cliniquement on note la persistance des douleurs osseuses, des hématomes apparaissent aux points de piqures, des épistaxis ensuite puis un mocléna très grave qui emmène le malade. Il a reçu 5 grammes d'hydrocortisone.

Donc Leucose myéloïde en poussée aigue terminale un moment améliorée du point de vue hématologique par les transfusions et l'hydrocortisone mais sans modification de l'état médullaire et issue fatale.

COL. 55 ans.

2.11.1954 - 31.12.1954

Ethylique notoire ayant présenté une baisse récente de l'état général hospitalisé pour suspiscion de bacillose pulmonaire et point de côté.

A l'examen Mauvais état général, cirrhose ascitique, hépatosplénomégalie importante et découverte lors du bilan général d'une leucose myeloïde chronique : leucocytose à 60.000 ; myelogramme confirmatif.

Traitement : transfusions
Radiothérapie splénique (quatre champs, deux sont irradiés par séances et reçoivent 100 r, ceci trois fois par semaine. La leucocytose qui s'était élevée à 94.000 avant irradiation descend à 60.000 après cinq séances (soit 1.000 r au total). Mais l'aggravation de l'état général est hépatique avec hémorragies digestives, abcès froid sternal et tuberculose pulmonaire probable ne permet pas de poursuivre le traitement de sa leucose. Le malade quitte le service dans un état grave.

Conclusion Leucose myeloïde chez un cirrhotique décompensé tuberculeux probable chez lequel on commence un traitement par irradiation splénique dont le résultat semblait favorable mais ne peut finalement être jugé l'aggravation brutale de l'état du malade en liaison avec des affections intercurentes n'ayant pas permis de le poursuivre.

DAV. H. 76 ans.

2.11.1954 - 31.12;L954

Apparition trois ans auparavant dans les suites d'une intervention pour ulcus gastrique d'une tumeur de l'hypocondre gauche qui croit peu à peu s'accompagnant les derniers mois d'une baisse de l'état général et pour laquelle il est hospitalisé.

A l'entrée : Splénomégalie considérable, épanchement pleural lymphocytaire sans cellules anormales.

Hémogramme : globules rouges 2.500.000, globules blancs 108.000, myeloblastes 5 %, promyeloblastes 3,5 %, Myelocytes 22 %, hématoblastes 21?000.

Traitement Transfusions 400 cc (15 pendant son séjour)
Radiothérapie profonde (0,5 mm Cu 15^0 KV)
6 champs spléniques , 2 étant irradiés par séances, 3 séances par semaines. 150 r par séances. Le malade recevra en 15 séances 750 r par champ soit 4.500 r en tout.

Résultats. La leucocytose s'abaisse à 45.000 après 5 séances, puis à 8.800 et sans formes immaturés, la splénomégalie régresse et à l'arrêt de l'irradidtion la leucocytose est à 3.500.

Mais quelques jours après leucopénie à 1.300. La radiothérapie a été bien supportée, à noter que le malade a fait une hématurie en rapport avec une thrombopénie : 21.000 à son entrée.

Conclusions. Bons résultats cliniques par traitement radiothérapique bien supporté, l'anémie et la thrombopénie ont été favorablement influencées par les transfusions mais quelques jours après l'arrêt de l'irradiation splénique le malade présente une leucopénie intense. Ce malade n'a pas été revu ultérieurement.

PIC. J. 30 ans.

28.2.1955 - 9.4.1955

Début en 1952 par amaigrissement, asthénie, splénomégalie gênante, l'examen de sang pratiqué est révélateur : globules blancs 510.000, myelocytes 21, promyelocytes 15 %, myeloblastes 18 %.

Traitement : radiothérapie splénique, à l'arrêt de l'irradiation 6.000 globules blancs sans formes anormales.

En 1953 deux reprises évolutives sont traitées sans incidents avec un aussi bon résultat, en septembre 1953 l'hémogramme est normal.

En novembre nouvelle poussée mais apparition de la radiorésistance, la malade garde après irradiation 255.000 globules blancs dont 20 % de cellules immaturés.

On s'adresse alors au purinethol après (n2 gr) en treize jours le chiffre des globules blancs reste à 210.000 avec 50 % d'éléments myelocytaires, après l'échec du purinethol on essaie le myleran (4 mg par jour) avec transfusions la leucocytose s'abaisse à 20.000 après quinze jours mais une semaine plus tard elle est à : 65/000 et on passe 3 c- et la malade quitte le service avec cette thérapeutique.

Dix jours après (150 mg de Myleran) la rate qui avait régressé est en augmentation, une volumineuse adenopathie angulo-maxillaire bilatérale est apparue, il y a essai de radiothérapie ganglionnaire, ceux-ci diminuent mais la leucocytose passe à 204.000 (1.800 r en 9 séances de Rx superficielle sur les adénopathies).

2.6.1955 - 25.6.1955

On hospitalise la malade- purinethol et transfusions - grosse

amélioration clinique, la rate a diminué de moitié, de 218.000, le chiffre des leucocytes passe à 60.000, les formes jeunes passent de 51 % à 10 % et la malade sort un mois après grace à la poursuite du purinethol (10,5 grs) on note 8.200 sans éléments immaturés, on passe à 3 c- Deux mois et demi après 4.200 globules blancs puis 2.200 = le 20.8.55 = arrêt du traitement (14 gr.) la rémission ne dure que un mois et demi ; de nouveau on a 200.000 avec 45 % de myelocytes, on reprend le traitement (6 gr) au bout d'un mois la formule est normalisée et on note 4.300 globules blancs - arrêt du purinethol on devra le reprendre deux mois après avec un résultat immédiat moins favorable (6 gr) et on propose à la malade l'hospitalisation pour radiothérapie, elle n'accepte pas et cesse tout traitement mais la leucocytose est à 9.000 un mois après - dans les mois suivants on note un nouvel essai infructueux du myleran alors que le purinethol se révèle de nouveau efficace.

30.8.1956 - 22.9.1956

On traite cette fois la reprise évolutive par myleran et cortancyl après quinze jours la leucocytose s'abaisse de 400.000 à 200.000, mais l'état général reste médiocre, ulcérations linguales, pneumopathie aigue qui réagit assez bien aux antibiotiques mais la malade désire se soigner chez elle et quitte le service, à ce moment 300.000 globules blancs, elle a reçu 8 transfusions 400 cc, myleran 180 mgr, cortancyl 500 mgr.

Conclusion Leucose ayant bien réagit à la radiothérapie qui procure à la malade une rémission de près de deux ans, à la quatrième poussée radio-resistance et échec du purinethol pris peu de temps il est vrai, amélioration très transitoire etmême échec du myleran, la radiothérapie ganglionnaire n'à qu'un résultat local - le purinethol auquel on s'adresse de nouveau procure alors des rémissions successives spectaculaires mais brèves un mois et demi et deux mois au plus, à la période terminale l'association myleran, cortancyl est incapable d'enrayer l'évolution vers la mort de cette leucose suivie depuis quatre ans et un mois.

MAT. G. 57 ans.

6.10.1955 - 5.11.1955

L'affection débute par des polyades adénopathies intéressant tous les territoires ganglionnaires superficiels et qu'accompagne une baisse de l'état général, une augmentation du volume de la rate, la formule sanguine montre 550.000 globules blancs avec métamyelocytes : 10 % myelocytes : 50 % promyelocytes : 3 %.

Traitement purinethol à la dose de trois c pendant une semaine puis 4 et pendant un mois - traitement complété par douze transfusions -

Résultats après une élévation de la leucocytose à la fin de la première semaine de traitement on assiste à sa réduction progressive avec diminution des éléments immaturés - quitte le service avec 53.200 globules blancs et poursuivra le même traitement sous surveillance.

On note un mois après malgré la poursuite du traitement que si les adénopathies ont presque complètement regressées, par contre la rate et le foie ont nettement augmenté de volume et le malade qui a prit à ce moment 16 gr de purinethol voie le chiffre de ses globules blancs s'élever à 137.000 dont myelocytes : 25 %, metamyelocytes : 20 %.

On s'adresse alors à la radiothérapie splénique (1400 r) sans hospitaliser le malade après irradiation supportée sans troubles disparition des formes immaturés, disparition nette de l'hypertrophie des organes hématopoietiques un mois après irradiation et le malade peut reprendre son activité. Le malade qui est soumis à des examens de sang à intervalles réguliers présente sept mois après, une reprise évolutive de son affection, énorme hépato-splénomégalie 55.000 globules blancs dont 7 % d'éléments jeunes - on le traite alors pendant un mois avec 3 c par jour de nyleran cure suffisante pour faire passer la leucocytose à 7.000 et à normaliser la formule.

La rémission procurée n'est que de trois mois ; on reprend le traitement par cures discontinues réglées par les examens successifs à dose variable pendant huit mois.

11.12.1957 - 2.1.1958

Le malade a été hospitalisé quelques jours pour un bilan complet

Il va bien, poursuit son traitement en ce moment, la leucocytose est stabilisée à 5.200. On pratique quelques transfusions (sept) et il quitte le service avec le même traitement 3 c de nyleran, traitement poursuivi par cures discontinues pendant six mois.

10.6.1958 - 20.6.1958

Nouvelle hospitalisation pendant dix jours le malade présentant une anémie à : 2.800.000, après quatre transfusions et le même traitement le dernier hémogramme montre : globules rouges 4.400.000, globules blancs 12.000, myelocytes : 8 %, thrombocytes : 500.000.

En conclusion Leucémie régulièrement suivie depuis trente et un mois dont deux d'hospitalisation, d'abord traitée par (16 gr) de purinéthol avec une amélioration temporaire suivie d'une reprise immédiate de l'évolutivité de l'affection nécessitant la radiothérapie splénique sans incidents, avec un résultat clinique et hématologique favorable et procurant une rémission complète de sept mois, à la rechute on s'adresse au nyleran, une cure de un mois procure une rémission de trois mois à la suite de laquelle le malade sera traité par cures discontinues ne laissant entre elles que des rémissions de quelques semaines mais sans incidents, traitement d'administration facile bien que nécessitant une stabilisation de l'affection parfaitement compatible avec une activité à peu près normale.

DET. M. 16 ans

15.5.1956 - 22.6.1956

En avril une extraction dentaire entraine une hémorragie nécessitant l'hospitalisation chez un malade qui maigrit depuis un an mais dont l'appétit et l'activité sont normales - en avril consulte pour l'apparition d'adénopathies et d'une masse abdominale.

Il est alors hospitalisé - assez mauvais état général - splenomégalie dépassant l'horizontale passant par l'ombilic pas d'anénopathies - l'hémogramme, le myelogramme objectivent le diagnostic de leucose myeloïde

Traitement nyleran à la dose de 3 c pendant 25 jours
puis nyleran à la dose de 4 c.

Résultats la splenomégalie a bien régressée pendant son séjour - les examens successifs montrent la régression de la leucocytose (cf tableau) -Quitte le service et poursuivra la même thérapeutique sous controle régulier - le 24.7.1956 est en bon état général, la rate déborde de quatre travers de doigt, pas d'autres signes objectifs ou subjectifs - poursuit son traitement depuis un mois, globules rouges 4.300.000, globules blancs 4.000, myelocytes 5 %.

Le 23.8.1956 alors qu'il le prend depuis deux mois on arrête le myleran (650 mg.), le malade va bien, sa rate est accrochable seulement. Les controles successifs montrent une leucocytose autour de 3.700.

14.11.1956 - 24.11.1956

On a hospitalisé le malade quelques jours pour bilan hématologique et on lui fait quelques transfusions - va bien - globules blancs 3.200.

Le 6.5.1958, on revoit le malade, cela fait maintenant vingt mois qu'il est sous surveillance et pendant lesquels il a eu une leucocytose maximum à 10.000 et à pris à deux reprises à titre de traitement d'entretien du myleran à la dose journalière de 3 c pendant un mois - il est vu ce jour alors qu'il en reprend depuis quinze jours sans résultats immédiats.

A l'examen ecchymoses discrètes (a fait un epitaxis) on note un léger débord du foie, la limite inférieure de la splenomégalie passe par l'ombilic.

5.5.1958 - 25.6.1958

Le malade est réhospitalisé devant la récidive clinique de l'affection.

Traitement transfusions

myleran (8 mg.)

Résultats (cf tableau)

Après neuf jours de thérapeutique apparition d'accidents hémorragiques : purpura, ecchymoses, hématurie en rapport avec la thrombocytopénie (cf tableau) et obligeant à l'arrêt de la thérapeutique - transfusions répétées, coagulants, médication vasculaire - les accidents cessent - on reprend le myleran à la dose de trois c par jour sous la protection du même

	16.5.56.	28.5.56	8.6.56	18.6.56	7.5.58	14.5.58	17.5.58	23.5.58	29.5.58	4.6.58
G.R.	3.400.000	3.200.000	4.500.000	4.500.000	5.600.000	5.000.000	5.200.000	5.400.000	6.000.000	5.200.000
G.B.	126.000	76.000	77.500	41.000	94.200	33.700	41.000	22.000	15.400	16.900
H.b.	68 %	80 %	98	95	110	110 %	102	112 %	120 %	95
V.G.	1	1,25	0,95	1,05	0,90	1	1	1,05	1	0,90
Polyn. N	43	68	48	48	54	73	54	54	70	70
Polyn. E	8	3	1	4	1	0	0	0	0	0
Polyn. B	5	1	2		3	0	3	5	0	1
Lymph. G	3	5	10	15	7	6	0	8	10	10
P	2	1			3	3	11	3	10	6
Monocytes	0		4				4	2		
Plaquettes				2	38.000		62.000	21.000	41.000	70.000
Promolocytes								1		
Myeloc. N	28	23	24	23	20	12	22	11	7	8
Myeloc. G	3	0	2	3						
Myeloc. B	8	0	4	2						
Métamyelocytes		0		3	12	4	6	15	3	4

traitement anti-hémorragique sans incidents.

Début juin le malade va bien, la rate n'est plus palpable se plaint d'une fatigabilité avec dérobement des jambes surtout à droite, examen clinique et électrique normaux : bévitine.

La leucocytose est à 14.000 le 11 juin et le 28 juin on cesse le traitement (a reçu alors 340 mg en tout) par le myleran en poursuivant la médication anti-hémorragique- les examens de sang sont comparables leucocytose autour de 11.000 à 23.000 avec un taux de plaquettes variant entre 60.000 et 120.000 - malgré le traitement le malade présente à nouveau des hémorragies : purpura epitaxis, hématuries apparition de signes neurologiques : atrophie et impotence du quadriceps droit avec abolition du rotulien, paralysie radiale droite, ptosis droit et décès.

Vérification rate de un kilogramme et rate accessoire- reins hémorragiques et hémorragie diffuse de la convexité cérébrale prédominante à gauche, gros oedème cérébral.

Conclusion Malade suivi vingt cinq mois pour une leucose myeloïde récente traitée uniquement par le myleran, après trois mois de traitement de tolérance parfaite, d'administration facile, ce malade bénéficie d'une rémission de vingt mois au prix de controles réguliers et de deux cures d'entretien de un mois, pendant laquelle il a pu poursuivre son activité, reprise évolutive de nouveau traitée par le myleran avec un résultat clinique et hématologique satisfaisant quant à la leucose, mais survenue d'accidents hémorragiques, graves en liaison avec l'action thrombocytopénique du produit et amenant l'exitus du malade.

BLAN. P. 53 ans.

6.6.1955 - 24.6.1955

Découverte de l'affection lors d'une vitesse de sédimentation chez un malade consultant pour une baisse de l'état général. L'hemogramme alors pratiqué révèle une leucocytose à 220.000. L'examen montrait une énorme splenomégalie.

On institue alors le traitement : Radiothérapie splénique (3 champs spléniques reçoivent alternativement l'un après l'autre 150 r).

Le malade qui supporte bien le traitement est autorisé à quitter le service après 6 séances ; il le poursuivra à titre externe. La splénomégalie a bien diminuée et les hémogrammes (ci-dessous) montrent l'amélioration rapide.

6.6.55 G.R. 3.500.000 G.B. 220.000 Poly. N 63,5 % E : 1,5 % B : 2 % G.L. 12,5 % Mon. 1 % Promyelocytes 1,5 % Myelocytes 14 % Métamyelocytes 3 %.

23.6.55 4.400.000 G.R. GB. 110.000 Poly. N. 45 %, E : 2 %, B : 6 %, G.L. 0 % Myelocytes : 37 %, B. 6 %.

15.7.55 G.R. 4.400.000 G.B. 9.200, Poly. N. 80 %, E : 1 %, B. 12 %, Lymph. 6 %, Mon. 1 %, Absence de formes jeunes.

Après 17 séances de radiothérapie la leucocytose est à 9.200, on continue l'irradiation jusqu'à 24 séances soit 3.600 r de radiothérapie pénétrante.

Le malade est revu en mars 1956 soit 8 mois après ; la splénomégalie est énorme et l'hémogramme montre G.R. 3.850.000 G.B. 115.000.

On reprend la radiothérapie profonde sur 4 champs spléniques alternés à raison de 200 r par champ. soit 1.600 r par champ, 6.400 r en tout.

Un mois après l'arrêt du traitement on a : G.R. 4.120.000, G.B. 8.300, Polyn. N. + 85 %, E. = 7 %, B. = 3 %, Lymp. 3 %, Mono. 2 %.

En résumé Leucose myeloïde découverte fortuitement, traitée par radiothérapie splénique sans incidents et avec une courte hospitalisation. Les résultats sont bons, le malade bénéficiant d'une rémission de 8 mois. La reprise évolutive est traitée de la même façon avec un bon résultat immédiat.

MIC. Al. 22 ans.

Une asthénie intense dans les suites d'une angine anène ce malade à consulter le Docteur FLANDRIN qui lui conseille l'hospitalisation.

14.1.1959 - 10.2.1959

Sujet asthénique mais en bon état général, splénomégalie énorme atteignant le pli inguinal.

Myelogramme et Hémogramme sont typiques de leucose myeloïde avec : G.R. 4.100.000, G.B. 264.000, dont PN. N : 17 %, E. 7 %, B. 11 %, G.L. 4 %, Leucoblastes 1 %, Promyelo : 1 %, Métamyelo. 1 %, Myelocytes N. 17 %, E. 2 %, B. 5 %.

Traitement Transfusions 2 par semaines (5 en tout)

Radiothérapie Splénique (1 mm d'Al. 0,5 mm, 8 cu. 250 K, 8 mA.) 2.000 r en 10 séances.

Phosphore Radioactif 2 prise de 4 millicuries les 22 et 30 janvier.

Traitement bien supporté, fonte splénique, baisse régulière de la leucocytose et normalisation de la formule. Le dernier hémogramme montre : G.R. 4.500.000, G.B. 8.100 dont 8 % de myelocytes, 2 % de Métamyelocytes, 80 % de P.N., 12 % de Lymphocytes et 8 % de monocytes. Les plaquettes sont passées de 680 à 255.000.

Il quitte alors le service et poursuivra de chez lui la radiothérapie. Un mois après un examen de controle montre une leucopénie à 3.200, il n'y a plus de cellules jeunes. Prescription Becillan 6 C par jour. En juin la rate est de nouveau palpable, le leucocytose s'élève à 23.000 et on administre au malade par ailleurs en état général superbe (prise de poids de 12 kilos) deux prises de 4 millicuries de P 32.

Deux mois plus tard la leucocytose est à 14.000 avec persistance de 14 % de myelocytes, la formule sanguine demeure analogue aux examens suivants. Le malade qui a encore pris du poids est mis au régime de restriction saline.

En résumé Leucose myeloïde évoluant depuis un an et traitée par radiothérapie splénique et radio-phosphore avec un bon résultat clinique et sanguin immédiat et une leucopénie trahsitoire secondaire. Quatre mois après une nouvelle administration de radio-phosphore est nécessaire, avec un bon résultat qui se maintient depuis six mois.

GALV. M. 53 ans.

3.6.1958 - 17.7.1958

Malade consultant pour asthénie et anorexie et hospitalisée devant la présence d'une splénomégalie très dure et volumineuse. L'hémogramme alors pratiqué montre 2.900.000 G.R., 400.000 G.B., 35 % de P.N., 12 % d'Eosin., G.L. 3 %, Myeloblastes 2 %, Promyelocytes 5 %, Myelocytes 36 %.

Le myelogramme confirme le diagnostic.

Traitement Transfusions (8 X 400 cc)

Myleran 8 mg par jour pendant 14 jours, puis 6 mg les 18 jours suivants, 4 mg. les 10 derniers jours.

Après 120 mg de Myleran alors qu'on a déjà diminué la posologie la leucocytose est passée à 103.000. Après 220 mg on a G.R. 5 millions, G.B. 15.000, P.N. 68 %, E. 1 %, B. 5 %, G.L. 15 %, Myelocytes 10 %. Le malade va bien, la splénomégalie régresse, on passe 4 mg par jour. Elle quittera le service avec le même traitement après un dernier examen sensiblement identique.

On revoit la malade en consultation un mois après alors qu'elle a reçu 380 mg de Myleran avec 7.800 G.B. et une formule normalisée. On passe alors à 4 mg de myleran tous les 2 jours.

Un mois plus tard la malade qui a grossi et est en excellent état général et chez laquelle on ne palpe plus ni ganglions, ni rate présente une leucopénie à 3.100. Arrêt du Myleran. Bifacton 3 c par jour et Leuco 4 3 c par jour. Il n'y a plus alors de signes tant cliniques que sanguins et médullaires de leucémie.

Séjour du 2.10.1958 au 8.11.1958

Un mois après que l'on est arrêté le myleran, la malade revient dans le service, pâle, asthénique avec une anémie à 3.300.000, une leucopénie à 3.300 dont 51 % de P.N., 3 % E., 55 % de G.L. et 30.000 plaquettes.

On le traite avec : Transfusions (17 en tout)
Leuco 4 I.M.
Bécillan I.M.

A sa sortie l'anémie est réparée, une leucopénie à 3.700 per-

siste. La formule est normalisée.

Pendant les deuxmois suivants la malade est hospitalisée une journée, à quatre reprises pour contrôles et transfusions ; on assiste à l'accentuation de la leucopénie, 2.500, 1800, 1.040.

Séjour du 5 au 20.1.1959

L'état de la malade s'est aggravé, l'asthénie est extrême, l'anémie à 2.700.000, la leucopénie à 1.500. La malade subfébrile présente des chocs transfusionnels malgré l'adjonction d'anti-histaniniques.

L'anémie se répare mais le chiffre des globules blancs s'abaisse encore à 840 malgrè que l'on est mis la malade à la corticothérapie quelques jours auparavant. On adresse alors la malade au Professeur CROIZAT.

Séjour du 21.1. au 5.2.1959 dans le service du Professeur CROIZAT et du Docteur REVOL.

Traitement leucopoïétique, Cortancyl, Vit. B 6, A.D.N., sans transfusions, le dernier hémogramme pratiqué montre une leucocytose à 4.000, 3.660.000 globules blancs.

Séjour du 6.2. au 26.3.1959

Poursuite du traitement : Hydrocortancyl à doses dégressives, 6 c par jour pendant 8 jours puis 4 c par jour pendant 6 jours, puis 2 C. 12 jours.

Bécilan I.M. 250 mg tous les jours

A.D.N. 4 c par jour. Eucytol

Traitement poursuivi un mois et demi. A ce moment on a G.B. 3.000, G.R. 2.200.000. On arrête alors le cortancyl et on pratique 2 transfusions par semaine pendant 3 semaines. La malade sort sur sa demande alors qu'on a G.R. 3.300.000, G.B. 2.200.

Elle se rendra à la consultation du Docteur REVOL.

Celui-ci juge son état satisfaisant compte tenu du fait que "la remontée des plaquettes et des globules blancs est toujours en effet très lente dans ces pancytopénies du Myslban mais finit toujours par se réaliser et conseille une thérapeutique avec Bécilan, A.D.N., Cortancyl et éventuellement transfusions si l'anémie était trop intense.

Séjour du 8.4.1959 au 18.4.1959

Pneumopathie aigue qui cèdera normalement aux antibiotiques Bécilan 6 C par jour.

9.6.1959 - 14.6.1959

Hospitalisée après consultation. La face est très congestive, oedème des membres inférieurs, poids à 72 kilos. Il n'y a pas d'adénopathies ni de débord du foie. La leucopénie se répare, 4.400 globules blancs et la moelle est à peu près normale avec une prédominance de la série granuleuse mais sans caractère leucémique.

Continuer le traitement avec : Hydrocortancyl 2 C par jour
Bécilan 250 mg 4 C par jour.

Trois mois après la malade qui reprend des forces est en très bon état général. Examen normal, à pris encore 2 kilos. Gloubles rouges 3.700.000, G.B. 4.200 , P.N. 68 %, G.L. 27 %, M. 5 %.

Prescription Régime peu salé
Hydrocortancyl 1 C par jour
Bécilan 4 C par jour.

7.3.1960 On revoit la malade pour un bilan. Le myleran a maintenant été arrêté depuis 18 mois. La malade qui va bien se présente sans aucuns signes cliniques et sanguins de leucémie et le dernier hémogramme est le suivant : G.R. 4 millions, G.B. 4.600, Polyn. N : 80 %, E : 1%, G.L. 3 %, P.L. 16 %.

En résumé Leucose myeloïde évoluant depuis 18 mois. Après une cure de Misulban à dose très dégressive de 440 mg la malade accuse une pancytopénie intense maximum 4 mois après l'arrêt de la thérapeutique pour laquelle elle est dirigée sur le service de Professeur CROIZAT et du Docteur REVOL qui conseillent la poursuite de la thérapeutique leucopoïétique déjà commencée. 18 mois après la malade va bien, l'état sanguin se normalise très lentement.

GROUPEMENT DES RESULTATS OBTENUS

LEUCEMIES MYELOIDE

Nous avons étudié 16 observations de leucose myeloïde, nous n'avons rencontré parmi ces malades aucun cas de résistance à la thérapeutique si l'on met à part la phase terminale et la transformation en leucose aigue. A la phase de début tous les traitements sont susceptibles d'agir, il importera donc de faire parmis lesmoyens dont nous disposons à la faveur des études clinique un choix parmi ceux susceptibles des meilleurs résultats immédiats, choix tenant compte de la commodité d'utilisation, des risques que son emploi peut entrainer, de la durée des rémissions procurées et surtout sur les incidences ultérieures qu'il peut avoir sur la survie du malade et partant sur les incidences éventuelles à un traitement ultérieur. A la période terminale seule la radiothérapie peut parfois améliorer encore un aspect pathologique du leucémique. Mais lorsque apparait la transformation aigue, il n'y a pas de médication efficace.

Ceci mis à part toutes nos leucémies ont réagit favorablement au traitement.

Il est difficile de saisir le début réel de la leucose soit que le malade ne se sentant pas fatigué ne s'alarme pas devant l'apparition d'une masse abdominale ou ganglionnaire dont d'ailleurs il ne peut fixer le début exact soit ce qui est fréquent ce début soit fait pour un temps de fatigueet d'atteinte de l'état général difficile à préciser et il peut y avoir un temps important entre non seulement le début de l'affection et ses signes révélateurs mais aussi entre l'existence de ces signes et le moment ou le malade se décide ou accepte de se faire soigner ce qui est un gros handicap dans l'évaluation d'une survie, donc de la valeur d'un traitement d'autant que chacune apparait avoir son potentiel évolutif propre.

Les mêmes difficultés se retrouvent dans l'évaluation des

rémissions d'autant que le malade ne souffrant en général pas ne se prête pas toujours à une surveillance.

Six de nos observations se sont poursuivies jusqu'au décès du malade. Trois d'entre eux n'ont été vus qu'à la période terminale de l'affection et suivis seulement pendant 15 jours pour l'un, 2 mois pour les 2 autres. Les autres ont été suivi pendant 12, 25 et 49 mois.

Dans d'autres cas nous n'avons eu que des tranches d'observations prises dans le cours d'une évolution dont nous n'avons pas connu l'issue ; 4 cas n'ont été suivis que quelques jours ou quelques semaines, un pendant 2 ans, enfin 2 ans et 9 mois, 7 ans pour la plus longue de nos relations. Etant donné par ailleurs le nombre de cas rapportés il nous semble vain de vouloir en tirer des conclusions quant à la durée d'évolution moyenne.

La rémission a toujours été facilement obtenue au début de la maladie, elle se présente alors complète, modifiant l'état général, les signes cliniques, l'état sanguin et médullaire. Lorsque la maladie évolue elle devient moins nette, un des symptomes est influencé les autres persistant ou s'aggravant, elles sont par ailleurs d'évaluation aléatoire par absence de controle, difficultés d'évaluation quant à la reprise du traitement ou même de fixer les limites extrêmes ou on peut en parler, enfin le problème même de ce mode d'évaluation se pose avec l'utilisation d'une chimiothérapie peu toxique que nous avons souvent utilisée d'une façon continue ou subcontinue de façon à maintenir l'état clinique et sanguin du malade à un niveau le plus proche possible de la normale ce qui n'est pas possible avec la radiothérapie. Les rémissions observées atteignant quelquefois plus d'un an, une de 27 mois, le plus souvent quelques mois elles sont incontestablement plus courtes et moins nettes en fin d'évolution.

LEUCEMIES MYELOIDES TRAITEES PAR LE PURINETHOL.

MATH. G. 57 ans.

Leucémie myeloïde avec slénomégalie et polyadénopathies superficielles - l'hémogramme montre : globules blancs 550.000 dont 63 %

d'éléments myelocytaires.

On institue un traitement par le Purinéthol, après 7 gr du produit la leucocytose après un clocher à la fin d'une semaine de traitement s'abaisse à 53.000, on poursuit la thérapeutique, les adénopathies régressent mais l'hépatosplénomégalie s'accroit et la leucocytose s'élève à 137.000, le malade a pris alors 16 gr de Purinéthol. La radiothérapie splénique puis le myleran donneront un résultat favorable.

EYR. J. 19 ans.

Leucémie myeloïde à début péritonéal subocclusif fébrile avec à l'hémogramme 214.000 globules blancs dont 2 % de myeloblastes et 23 % d'autres éléments myelocytaires - La cortisone apporte une amélioration spéctaculaire mais après quinze jours la leucocytose s'élève de nouveau de 43?000 à 80.000 le purinéthol ayant été adjoint à celle-ci dix jours après. La leucocytose va recommencer à baisser environ trois semaines après le début du traitement au Purinéthol et elle est à 10.300 après 10 gr du produit. On doit arrêter le traitement à la dose de 15 gr pour troubles digestifs, la leucocytose est alors à 9.000.

On devra reprendre le Purinéthol un mois et demi après, et les six mois suivants le malade en prendra 16 gr en cures discontinues, à doses variables réglées par les examens successifs maintenant la leucocytose autour de 7.000 à 15.000 et la formule normalisée, avec un bon état clinique, une rate seulement accrochable ; puis c'est la transformation aigue enrayée quelques temps par la radiothérapie et l'exitus du malade.

PICCI. J. 50 ans.

Malade traité par le Purinéthol à l'apparition de radiorésistance, après 13 jours soit 2 gr du produit la leucocytose est passée de 225.000 à 210.000, les cellules immaturés de 20 % à 50 %. Essai du myleran, puis de radiothérapie ganglionnaire sans résultats. On s'adresse de nouveau au Purinéthol avec un bon résultat, la splénomégalie regresse de moitié, la leucocytose s'abaisse à 8.200 (10,5 gr de produit) puis à 2.200 à l'arrêt du traitement (14 gr).

Après une rémission de 2 mois et demi, nouvelle cure de purinéthol, la leucocytose qui était à 200.000 dont 45 % de myelocytes passe à 4.300. Arrêt du traitement. Le malade a reçut 6 gr de purinéthol. Deux mois après on doit reprendre le traitement (6 gr) le résultat est moins favorable, on envisage un essai d'irradiation. La malade n'accepte pas et arrête tout traitement. Mais un mois après on a : 9.000 globules blancs. Dans les mois suivants on note un nouvel échec du myleran, le purinéthol se révèle encore efficace. La reprise évolutive terminale survient alors que le malade était traité au purinéthol et est traité sans succès par le myleran et le cortancyl.

Leucémies traitées par le purinéthol.

Nous l'avons utilisé pour 3 de nos malades en général à la dose de 4 c par jour avec une dose totale allant de 7 gr à 25 gr. Il est généralement bien toléré, nous avons dû interrompre une fois son utilisation pour troubles digestifs apparus après une ingestion de 15 gr du produit, il a d'ailleurs été repris par la suite sans inconvénient chez le même malade.

Sur trois cas nous avons un échec ; leucocytose à 550.000 s'abaissant jusqu'à 53.000 pour s'élever ensuite pendant que l'hépatosplénomégalie augmentait parallèlement. La radiothérapie se montre efficace.

Dans le 2ème cas son association à la cortisone rend plus incertaines les conclusions, mais ajouté au traitement avec 10 jours de retard la leucocytose avait commencé à augmenter de nouveau et continua à augmenter pour amorcer sa chute décisive trois semaines après son entrée thérapeutique, le résultat fut satisfaisant, son arrêt pour troubles digestifs alors que la leucocytose était à 9.000 fut suivi d'une rémission courte, un mois et demi. Bons résultats les 6 mois suivants puis c'est la transformation aigue. La leucose évoluait depuis un an.

Dans le 3ème cas leucémie évoluant déjà depuis trois et devenue résistante à la radiothérapie, après un 1er éssai peut-être court (13 jours), un échec du myleran et d'une irradiation ganglionnaire il se révèla actif et procura des rémissions spectaculaires si courtes mais répétées permettant par cures discontinues la poursuite de la thérapeutique

pendant 14 mois. L'évolution terminale apparait alors sous traitement au purinéthol et est traitée sans résultats par le myleran.

Il semble donc que ce produit soit susceptible de jouer un rôle non négligeable dans le traitement des leucoses myeloïdes, dans les cas d'échec du myleran et en particulier ce que nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier dans nos observations dans le cas de transformation myeloblastique ou ce dernier est régulièrement inéficace, ou lorsque apparait une résistance.

LEUCEMIES TRAITEES PAR LA CORTISONE.

BIV. G. 65 ans.

Leucémie myeloïde vue dans sa phase terminale. Mauvais état général, anémie à 1.400.000, 60.000 globules blancs, 63 % de cellules immaturés, traitée par transfusions et cortisone (1.200 mgr en 12 jours) l'évolution n'est pas modifiée, la leucocytose s'élève à 120.000. Exitus.

BOV. G. 55 ans.

Leucémie myeloïde vue à sa phase terminale avec 54 % de paramyeloblastes au myelogramme, 30 % d'éléments myelocytaires dans le sang.

Traité par transfusions (17 X 400 cc) et cortisone 100 mgr par jour on assiste au début à la baisse de la leucocytose (86.000 à 11.500) avec diminution du taux des éléments jeunes du sang de 30 à 10 %, mais apparait la phase de transformation aigue, hémorragies multiples, 88 % de leucoblastes dans le sang et le malade décède.

PIC. J.

Leucose myeloïde traitée depuis quatre ans et arrivée à sa phase terminale. Traitée par Myleran (180 mgr) et cortancyl 500 mgr, l'état général restera médiocre il y a d'ailleurs une pneumopathie surajoutée, la leucocytose après quinze jours de traitement va passer de 400.000 à 200.000, mais une semaine plus tard elle s'élève à 300.000 et la malade décède quelques jours plus tard.

EYR. J. 19 ans.

Début de l'affection par un syndrome péritonéal subocclusif fébrile traité par cortisone 100 mgr par jour. Le résultat est immédiat et spectaculaire après quelques jours de traitement l'abdomen est moins tendu, le malade se sent mieux, à repris de l'appétit et la leucocytose est passée de 214.000 à 43.000 après 10 jours, on ajoute à ce moment le purinéthol au traitement. La leucocytose va augmenter régulièrement les jours suivants pour atteindre 80.000, elle recommencera alors à descendre. Le malade a reçu 4.300 mgr de cortisone.

Quatre de nos malades ont reçu de la cortisone, en général à la dose de 100 mgr par jour, la posologie est moindre avec le cortancyl. Trois d'entre eux étaient traités à la phase terminale de leur affection et l'un d'eux à la phase de transformation aigue. Dans un cas son action fut sans effets, dans les deux autres si l'évolution finale ne fut pas modifiée il y eu cependant une chute transitoire mais nette et importante de la leucocytose.

Le 4ème bénéficia en l'espace de quelques jours d'une véritable transformation de l'état général et même de la formule sanguine, résultat transitoire certes puisque après quinze jours la leucocytose commença à monter mais néanmoins extrêmement spectaculaire.

Il ressort de ces faits ou bien qu'utilisée trois fois sur quatre à une phase de la maladie on ne puisse plus attendre grand chose de la thérapeutique que ce médicament peut avoir un rôle à jouer pour son action sur l'état général surtout mais aussi sur la leucocytose en association avec un autre anti-leucosique.

Nous avons enfin utilisé la corticothérapie chez une autre de nos malades présentant une pancytopénie secondaire à l'administration de myleran dans le but de stimuler la leucopoièse normale et en association avec d'autres leucopoiétiques : bécilan, A.D.N., Leuco 4.

Corticothérapie à posologie dégressive donnée sous forme d'Hydrocortancyl aux doses de 30 mg pendant 8 jours, 20 mg les 6 jours suivants, 10 mg enfin pendant 12 jours administré avec les précautions de régime habituelles. Après un arrêt de trois mois on reprend l'hydrocortancyl à la dose journalière de 10 mg, associé au Bécilan et pendant 3 mois. On passe

ensuite à une dose journalière de 5 mg.
L'état sanguin se normalise lentement. Une prise anormale de poids nous oblige à exiger de la malade un régime dessodé plus strict.

LEUCOSES MYELOIDES TRAITEES PAR LE MYLERAN.

DET. M. 36 ans.

Leucose myeloïde traitée d'emblée au myleran. L'administration de 540 mgr à la dose de 6 mgr par jour dont les résultats sont entretenus par deux cures de 180 mgr permet de faire bénéficier le malade d'une rémission de 20 mois. L'affection se révèle aussi sensible au corps lors de la reprise évolutive mais après la prise de 180 mgr du produit des hémorragies en rapport avec une thrombopénie à 30.000 obligent à suspendre ce traitement. Une nouvelle cure de 70 mg à dose plus faible et alors que l'on poursuit la thérapeutique anti-hémorragique coagulante et vasculaire est de nouveau interrompue par une thrombopénie allant jusqu'à 21.000 après l'arrêt du corps. Alors que le taux des plaquettes se relève entre 60 à 120.000 sous l'influence du traitement anti-hémorragique le malade qui seplaignait depuis quelques temps de dérobement du membre inférieur droit va présenter de nouvelles hémorragies cutanées puis viscérales que suivent des paralysies extensives droites et un exitus rapide. L'autopsie montrera l'existence de lésions hémorragiques diffuses avec une prédominance rénale et de la convexité cérébrale gauche.

PICC. J. 30 Ans.

Traitée au myleran à l'apparition de la radiorésistance avec un bon résultat clinique et hématologique au début du traitement puisque après la prise de 60 mg la leucocytose passe de 210.000 à 20.000. Il s'avère rapidement nécessaire d'augmenter la posologie quotidienne devant la reprise hématologique de l'affection puis de suspendre le traitement après la pride de 150 mg du corps devant une aggravation qui se manifeste nettement cliniquement. Après échec d'une nouvelle irradiation on s'adresse au purinéthol avec un bon résultat. Nouvel échec du myleran quelques mois plus le purinéthol se montre de nouveau efficace. Revue alors

que la leucocytose est à 400.000 dont 50 % d'éléments immatures elle est traitée sans succès si ce n'est une amélioration passagère de la leucocytose à 200.000 par l'association myleran 8 mgrpar jour et cortancyl. Elle quittera le service alors qu'elle a reçu 180 mg de myleran et 500 mg de cortancyl et décèdera 2 jours plus tard.

MATHI. G.. 57 ans.

Leucose antérieurement traitée par purinéthol puis radiothérapie splénique. L'administration de 180 mg de myleran à la dose journalière de 6 mg amène une amélioration nette, clinique et hématologique ; leucocytose à 7.000 et formule normalisée. La rémission se maintient 3 mois. On reprend le même traitement alors que la leucocytose est à 30.000 dont 18 % de myelocytes pendant 6 mois à des doses hebdomadaires variables (2 à 8 mg) de façon à maintenir entre 8 et 15.000 le taux des leucocytes, le malade interrompant ensuite de lui-même son traitement. Il le reprendra alors que la leucocytose s'élève à 100.000, elle retombera rapidement à 13.500. Il est alors hospitalisé quelques jours et reçoit transfusions et myleran 6 mg par jour. Le chiffre des globules blancs est à 5.200 à sa sortie ; le malade va bien et continuera la même thérapeutique. Trois mois plus tard devant l'augmentation de volume du foie avec leucocytose à 15.000 on passera à la dose quotidienne de 8 mg. Deux mois plus tard il est hospitalisé quelques jours pour le traitement par des transfusions d'une anémie à 2.800.000, la leucocytose est alors à 10.500, il n'y a pas de formes immatures. Le malade quittera le service avec le même traitement mais on le perd alors de vue.

BIO. H.

La courte durée pendant laquelle se malade a été suivi ne permet aucunes conclusions.

CHAMB. C. 63 ans.

Leucose myeloïde traitée d'emblée au myleran. Cure de trois mois parfaitement tolérée, à la dose journalienne de 6 mg et amenant un mois après son arrêt la leucocytose à 3.000 sans formes jeunes mais lais-

sant persister une importante anémie à 2.400.000 qu'accompagne une chute du taux des plaquettes de 200 à 20.000 responsable d'une hématurie et dont le taux ne réagira que très lentement à un traitement intense. Après une interruption de toute thérapeutique de 27 mois pendant lesquels elle conservera toujours des formes jeunes dans ses formules sanguines elle recevra de nouveau du myleran pendant 2 mois à des doses journalières allant de 4 à 6 mg. La persistance dans sa formule sanguine de formes jeunes la font adresser de nouveau du Docteur FLANDRIN qui après un bilan qui se révèle frès satisfaisant lui conseille un traitement à base de Bécilan et d'erythroton. Après 2 mois de cette thérapeutique à poursuivre son état général et sanguin est très satisfaisant.

FRE. C. M. 66 ans.

Leucose myeloïde traitée d'emblée au myleran à domicile après une courte hospitalisation. Le traitement parfaitement supporté a entrainé son début une thrombopénie passagère. Une rémission de 5 mois a succédé à une cure de 750 mgr du corps. La malade en prendra ensuite en cures discontinues pendant un an. On l'interrompt alors devant l'apparition d'une leucopénie qui va aller jusqu'à 1.900 globules blancs et dont le taux se relèvera lentement. Après un an d'une thérapeutique à base de Bécilan, de Leuco 4 et d'erytrhoton pris en cures discontinues l'état clinique et hématologique de la malade est excellent.

GAL. M. 53 ans.

Leucose myeloïde s'accompagnant d'une énorme splénomégalie avec du point de vue sanguin une leucocytose à 400.000 dont 43 % de cellules myeloïdes. Traitée d'emblée au myleran à la dose journalienne de 8 mg pendant 14 jours puis de 6 mg les 18 jours suivants, la leucocytose s'étant abaissée à 103.000 après la prise de 120 mg du corps, puis à la dose de 4 mg par jour après que l'on ait vu le chiffre des globules blancs s'abaisser à 15.000 après la prise de 220 mg du corps. La malade ensuite ne prendra plus que 4 mg tous les deux jours. La rate a bien diminuée de volume, la leucocytose est à 7.800 après 380 mg de myleran. ON arrête la prise de celui-ci à la dose totale de 440 mg, la leucocytose

étant alors à 3.100 et on institue un traitement leucopoiétique. La leucopénie va s'accuser et est maximum 4 mois après l'arrêt thérapeutique ou l'on note 840 globules blancs sous l'influence du traitement combinant Leuco 4, Bécilan, A.D.N., et cortancyl ; actuellement poursuivi depuis un an on assiste à la lente normalisation de l'état sanguin.

La lecture de ces faits confirme bien l'opinion générale sur le produit. Remarquable pour sa commodité de prescription per os à des doses variant entre 2 et 10 mg selon qu'il est utilisé comme traitement d'attaque ou d'entretien, commodité d'administration non comparable à celle des cures de radiothérapie ou d'isotopes et en conséquences extrême facilité de son utilisation par le malade à son domicile même. La tolérence digestive s'est toujours révélée parfaite.

Utilisé pour 7 de nos malades il ne se révèle inactif que dans un de nos cas, n'apportant qu'une amélioration passagère chez un malade parvenu à radiorésistance. Essayé de nouveau ultérieurement à deux reprises chez ce même malade, la seconde fois à la phase terminale de l'affection il amena cependant une amélioration nette si elle n'enraya pas l'évolution finale.

Si l'on excepte celle de nos observations ou nous n'avons pu suivre le malade dans tous les autres cas les résultats furent bons sur l'état général, la regression de la splénomégalie, la diminution de la leucocytose et la normalisation de la formule.

Nous notons à son actif des rémissions de 5, 7 mois, une de 20 mois entretenue par deux cures de un mois et une de 27 mois. La facilité de son administration fait qu'on le reprend plus facilement qu'une irradiation et nous l'avons utilisé volontiers en cures subcontinues à doses réglées par les controles sanguins afin de maintenir l'état clinique et sanguin de nos malades dans des limites plus serrées.

Mais dans trois de nos observations son emploi s'est révélé délicat du fait de 1 thrombopénies ayant necessité la suspension thérapeutique, la mise en jeu de traitements symptomatiques qui n'ont pas toujours évité des accidents hémorragiques que nous observâmes dans deux cas dont un mortel, par hémorragie cérébrale.

Et nous rapportons en outre deux cas de pancytopénies, l'une survenue chez un malade traité en cures discontinues à domicile et il faut bien reconnaitre que l'extrême facilité d'administration trouve là son revers car elle introduit chez certains malades une absence de contrôle thérapeutique l'autre étant survenue en milieu hospitalier après une cure menée très prudemment à dose regressive. Pancytopénies qui ont eu d'ailleurs une évolution très favorable, le taux des globules blancs comme celui des plaquettes se relevant lentement après la mise en jeu d'un traitement leucopoiétique poursuivi pendant un an dans nos deux cas et l'on peut espérer que ces accidents n'auront pas une influence péjorative sur l'évolution ultérieure.

Il nous apparait donc, bien que notre petite expérience ne nous permette pas de tirer une règle absolue de nos résultats dans l'ensemble plus péjoratifs sous le rapport de la toxicité du produit que les faits habituellement rapportés que cet anti-leucosique doive tout comme les autres n'être employé qu'avec toute la prudence qui doit être de règle et sous étroite surveillance.

Les rémissions observées nous ont semblées en règle inférieures à celles procurées par la radiothérapie, encore que nous en rapportions de fort longues, cette notion d'ailleurs ne nous semblant pas un critère aussi valable dans l'utilisation d'un produit employé plus volontiers en cures plus ou moins continues.

Nous n'avons pas eu pour nos malades dont plusieurs ont été traités plusieurs années par ce produit l'occasion d'utiliser un autre mode de thérapeutique, n'ayant pas eu dans nos cas sensibles au myleran extinction de son effet, et en particulier la radiothérapie.

Il apparait donc à la faveur de nos résultats et à travers les opinions publiés que l'on doive actuellement réserver la première place à ce produit jusqu'à extinction de son action, exception faite de ces particuliers relevant de traitements particuliers.

LEUCOSES MYELOIDES TRAITEES PAR LA RADIOTHERAPIE.

BLAN. P.

Malade présentant une splénomégalie énorme avec leucocytose à 220.000.

Radiothérapie profonde splénique (0,5 mm Cu, 150 KW, 6 milli. A) sur 3 champs alternativement irradiés à raison de 150 r 3 fois par semaine On assiste à la rapide diminution de la splénomégalie allant de pair avec une diminution régulière de la leucocytose. Quelques jours après l'arrêt du traitement (3.600 r en 24 séances) on a 4.400.000 globules rouges, 9.200 globules blancs et la formule est devenue normale.

Après une rémission de 8 mois on reprend le traitement alors que la leucocytose est à 115.000.

Radiothérapie splénique profonde sur 4 champs irradiés alternativement et recevant 200 r par séances. Traitement bien supporté , dispensé en partie à titre externe, le malade recevant 1.600 r par champ soit au total 6.400 r.

Un mois après l'irradiation on a : globules rouges 4.120.000, globules blancs 8.300 la formule sanguine est normale. Malade non revu par la suite.

NICO. AL. 22 Ans.

Leucose myeloïde de découverte récente, la splénomégalie monstrueuse en fait une indication de radiothérapie splénique. La leucocytose est à 264.000 dont 30 % de cellules immatures.

Radiothérapie splénique superficielle (1 mm d'Al., 0,5 mm Cu, 250 KW par séances de 200 r, 10 séances.

En outre il reçoit 2 prises de 4 millicuries de Radio-phosphore L'ensemble du traitement est bien supporté, commencé dans le service on le poursuit à domicile, la splénomégalie régresse bien, la leucocytose baisse régulièrement puis la formule se normalise.

Un mois après l'arrêt on a une leucopénie transitoire à 3.200. Quatre mois plus tard la rate est de nouveau palpable, la leucocytose est à 23.000 et le malade reçoit 2 prises de 4 millicuries de P. 32.

Le résultat est bon et se maintient depuis 6 mois.

GARR. G. 56 Ans.

Leucose myeloïde découverte en poussée myeloblastique avec 68 % de cellules immatures traitée après un échec du purinéthol sans hospitalisation et à deux reprises par de la radiothérapie splénique avec des rémissions de 7 puis de 6 mois. La reprise évolutive est traitée de même par 3.000 r de radiothérapie splénique et 2.000 r de radiothérapie tibiale. Ce traitement bien supporté assure un bon résultat immédiat, la leucocytose est passée 77.000 à 7.400 et la formule normalisée en fin de traitement. Ce malade ne pourra être suivi ultérieurement.

EYR. J. 19 Ans.

Leucose antérieurement traitée pendant un an par le Purinéthol avant que ne survienne la transformation aigue, la rate est énorme, l'état général bas, la leucocytose est à 102.000 dont 20 % de myelocytes ; le myelogramme montrant la présence de 57 % de myeloblastes.

La radiothérapie profonde splénique est arrêtée après 6 séances de 200 r, la leucocytose est alors à 900 avec anémie à 1.300.000. L'évolution de l'affection n'est pas enrayée, 15 jours plus tard 45 % de leucoblastes sont dénombrés dans le sang.

COLL. 55 Ans.

Leucémie chez un cirrhotique décompensé tuberculeux probable chez lequel on commence une irradiation sur 4 champs spléniques. Après 5 séances de 200 r la leucocytose est passée de 94 à 60.000. L'aggravation de l'état général et cirrhotique ne permettra pas la poursuite du traitement et le malade décèdera d'une affection intercurrente.

MAC. L.

Malade perdu de vue après 2 séances de radiothérapie splénique.

DAVI. H. 76 Ans.

Malade présentant au moment du traitement une énorme splénomégalie avec anémie à 2.500.000 leucocytose à 108.000 dont 30 % de cellules immatures. Traité par radiothérapie splénique profonde sur 6 champs, 2 reco-

vant par séances 160 r. Il reçoit à raison de 3 séances par semaine 750 r par champ, soit 4.500 r en tout au cours de 15 séances. Le traitement est bien toléré, la rate en régression régulière et la leucocytose passe à 45.000 après 750 r, puis à 9.000 après 4.000 r. A l'arrêt de l'irradiation elle est à 3.500, la formule est normalisée. Quelques jours plus tard le malade présente une leucopénie à 1.300. L'évolution ultérieure ne nous est pas connue.

MATH. G.

Traité après un échec du purinéthol par radiothérapie splénique sur un champ supérieur à raison de 75 puis de 100 r par séances. A l'issue d'une irradiation de 1400 r la leucocytose passe de 360.000 à 5.000, il n'y a plus de formes jeunes, la splénomégalie a nettement régressée. La rémission sera de 7 mois.

PICO. J.

Malade traitée en dehors du service par une première irradiation splénique qui fait passer la leucocitose de 510.000 à 6.000 avec normalisation de la formule. L'année suivante irradiation splénique à deux reprises avec un aussi bon résultat. Mais un mois plus tard il est nécessaire de reprendre le même traitement et la radiorésistance apparait, en fin d'irradiation on a 255.000 globules blancs dont 20 % de cellules myeloïdes. Après échec d'une cure chimiothérapique un essai de radiothérapie ganglionnaire 1.800 r n'amène qu'une amélioration locale la leucocytose continuant à s'élever. Bon résultat alors du purinéthol.

Nous n'avons donc utilisé la radiothérapie pour 9 de nos malades. Radiothérapie splénique, le plus souvent pénétrante sous filtration de cuivre de 0,5 mm ou radiothérapie superficielle sous filtration de cuivre de 1 mm et faite soit sur un seul champ antérieurement, soit sur plusieurs champs dont la topographie était modifiée au besoin au cours de la régression splénique.

Les séances d'irradiation étaient le plus souvent tri-hebdomadaires les doses administrées par séances de 150 à 200 r en général. Les doses totales administrées sont variables d'un malade à l'autre con-

ditionnées par les résultats cliniques et plus encore hématologiques, l'irradiation doit aller jusqu'à une leucocytose normale et une formule normalisée une certaine prudence est de règle en fin de traitement, ses effets se poursuivant pendant les semaines suivantes.

Nous avons demandé une fois un complément à de la radiothérapie segmentaire tibiale (2.000 r en 10 séances) et utilisé une fois l'association avec les isotopes radio-actifs. (2 prises de 4 millicuries de P. 32).

Incidents thérapeutiques Nous n'avons eu parmi ces malades aucuns ennuis avec ce traitement qui a été bien supporté.

Accidents et résultats. Sur nos 9 malades dont certains ont eu des irradiations successives nous notons une leucopénie importante, l'évolution ultérieure de l'affection n'étant malheureusement pas connue et un cas de leucopénie transitoire chez celui de nos malades traité par radiothérapie associée aux isotopes leucopénie à 3.200 traitée par du Récilan et n'ayant durée que quelques semaines, une nouvelle prise d'isotopes fut en effet nécessaire 4 mois après la première irradiation.

L'un de nos malades a présenté au cours du traitement une complication intercurrente ayant nécessité la suspension de la thérapeutique alors que son effet sur la formule sanguine s'annonçait comme devant être favorable. Complication amenant l'exitus du malade.

Nous eumes dans un cas apparition à la quatrième irradiation de la radio résistance, avec ultérieurement un résultat positif local par irradiation ganglionnaire mais sans traduction hématologique.

Un de nos malades ne fut traité qu'à la phase terminale de transformation aigue de son affection, après 1.200 r on doit suspendre le traitement pour une leucopénie à 900 avec anémie à 1.300.000. Ce malade est décédé peu après alors que la leucocytose était remontée à 65.000 avec apparition dans le sang de 45 % de leucoblastes. Il est bien difficile de dire si la radiothérapie a modifié dans un sens quelconque la durée de survie ; le myelogramme pratiqué avant l'irradiation montrant la présence de 57 % de leucoblastes.

Cinq malades eurent des résultats satisfaisants, pour l'un deux nous ne pumes juger que du résultat immédiat, pour l'un d'eux la radiorésistance s'installa à la quatrième affection, l'affection fut sensible alors au purinéthol.

Deux d'entre eux furent sensibles à cette thérapeutique alors qu'ils s'étaient montré résistants l'un à l'uréthane, l'autre au Purinéthol.

Les rémissions constatées ont été de l'ordre de 6 à 8 mois, les meilleurs cas obtenus lorsque la dose totale administrée et variable selon les susceptibilités individuelles aboutissaient quelques semaines après le traitement à un état sanguin le plus près de la normale. Dans la plupart des cas le traitement commencé lors de l'hospitalisation fut poursuivi ensuite à titre externe. Résultats d'ensemble donc assez satisfaisants compte tenu du fait que l'un d'eux décéda d'une affection intercurrente et que un autre était traité à la phase de transformation aigue de l'affection.

LEUCOSES MYELOIDES TRAITEES AU RADIOPHOSPHORE.

MIC. AL.

Leucose de découverte récente évoluant depuis un an, la rate est énorme, l'hémogramme montre 264.000 globules blancs dont 27 % de cellules immatures. Reçoit en association de la Radiothérapie splénique (2.000 r) et du Radiophosphore. Deux prises de 4 millicuries à une semaine d'intervalle. Bien supporté, fonte splénique. Baisse régulière de la leucocytose jusqu'à 8.100, il y a encore alors 10 % de cellules myeloïdes, un mois plus tard leucopénie à 3.200, il n'y a plus de cellules myeloïdes.

4 mois plus tard la rate est palpable de nouveau. La leucocytose à 23.000. On administre une prise de 4 millicuries de P 32. 3 mois après la leucocytose reste stabilisée autour de 14.000, il y a persistance de 15 % de cellules immatures. Etat général splendide.

Ce malade est le seul de nos leucéniques myeloïdes à avoir reçu du radiophosphore une première fois (2 prises de 4 millicuries) en association avec de la Rx splénique. Le rôle du P32 y est difficile à juger.

Après une leucopénie transitoire le malade reçoit une troisième prise de P 32. Quatre mois après la première série. Résultat satisfaisant avec trois mois seulement de recul.

T R O I S I E M E P A R T I E

EXPOSE DE 13 OBSERVATIONS DE MALADES ATTEINTS

DE LEUCOSE LYMPHOIDE

ET REGULIEREMENT SUIVIS DANS SON SERVICE PAR

LE DOCTEUR P. FLANDRIN.

RESULTATS

ET COMMENTAIRES THERAPEUTIQUES.

PAS. IR. 63 Ans.

On est amené à pratiquer chez cette femme de 63 ans à la suite d'un épisode grippal qui se prolonge anormalement des examens complémentaires, qui attirent l'attention du côté sanguin. Le premier hémogramme pratiqué montre : G.R. 4.245.000, G.B. 9.200, P.N. 31 %, E 1%, B. 1 %, G. Lym. 14 %, et Mon. 53 %.

Un mois et demi après un nouvel examen montre une anémie plus intense 3.580.000 globules rouges, la leucocytose est plus élevée 9.200 avec 30 % de Polyn. 64 % de lymphocytes, pas de formes anormales.

La malade est alors dirigée sur le service du Professeur CROIZAT ou l'on pratique un bilan sanguin plus complet. L'hémogramme est analogue au précédent, le myelogramme montre une moelle riche contenant une proportion très importante d'éléments lymphoides, prolymphocytes en particuliers assez jeunes mais plus évolués que les lymphoblastes (61 %).

Elle quitte le service du Professeur CROIZAT avec un traitement à : l'Arséniate de Soude et sirop Iodotannique phosphaté. Et étant donné son changement de domicile on l'adresse au Docteur FLANDRIN qui la voit dans son service le 12.11.1958.

Séjour du 12.11.1958 au 20.11.1958.

A l'examen de cette malade en assez bon état général on note l'existence d'une petite adénopathie axillaire droite avec hépatomégalie légère, on a en outre G.R. 4.000.000, G.B. 13.800 dont P.N. 20 %, G.L. 54 %, P.L. 26 %, 165.000 plaquettes. De rares lymphocytes sont d'allures jeune. Elle quitte le service après ce court séjour et on lui conseille de poursuivre la même thérapeutique : Arsénite de soude et Sirop Iodotannique. Elle a subi deux transfusions pendant son séjour dans le service.

Un controle effectué un mois après montre le même état clinique et 17.800 G.B. dont P.N. 16 %, E 2 %, B. 1 %, G.L. 73 %, P.L. 6 %.

Trois mois après la malade qui va bien et prend du poids à l'hémogramme suivant / G.R. 4.200.000, G.B. 20.000 dont 23 % de Polyn. 64 % de G. Lymp.et 10 % de P.L. Nombreux noyaux nus et plaques réticulées. A l'examen présence de petits ganglions sus-claviculaires, l'axillaire à diminué de taille.

Prescription. Tri-iodure d'Arsenic XX gouttes .
deux fois par jour, 20 jours par mois pendant six mois).

La malade est revue 6 mois après comme prévu n'ayant pas présenté d'incidents, elle se sent bien et a grossie de 6 kilogrammes.

Hénogramme 4.12.1959 G.R. 4.500.000, G.B. 21.600, P.N. 19%, E. 1 %, G.L. 30 %, P.L. 50 %, quelques uns d'allure jeune.

Prescription Chloraminophénie 6 mg par jour tous les jours. Malade à revoir dans deux mois.

En résumé Leucose lymphoïde chronique à atteinte hématologique presque exclusive et stationnaire pour laquelle on institue une thérapeutique arsénicale à dose légère par cycles de 20 jours par mois pendant un an. Devant l'évolutivité clinique et hématologique de l'affection on traite la malade au chloraminophénie.

JAR. G. 70 Ans.

28.5.1958 - 2.8.1958.

Apparition il y a quatre ans d'adénopathies superficielles multiples, le malade qui va bien ne s'en inquiète pas, il y a trois semaines apparition d'éléments cutanés qui amènent le malade à consulter et on découvre une leucose lymphoïde.

A l'entrée Leucose à symptomatologie très complète, splénomégalie discrète polyadénopathies superficielles volumineuses généralisées, nombreux éléments tumoraux sous-cutanés légèrement prurigineux généralisés prédominant à la face et au thorax.

Hémogramme : G.R. 5.200.000, G.B. 58.000, Polyn. 12 %;
G. Lympho. 9 %, P.L. 78 %; Plaquettes 167.000.

Traitement : transfusions : 17 X 400 cc.
Chloraminophène : 6 mgr par jour soit 365 mgr pendant son séjour.

Après quelques jours de traitement on note une diminution nette des adénopathies et des éléments tumoraux sous-cutanés pendant que la leucocytose diminue régulièrement, et la formule tend à se normaliser.

Le dernier hémogramme ontre G.R. 6.220.000, G.B. 22.600, Plyn.

31 %, G. Lympho. 21 %, PL. 46 %, Monocytes : 2 %, Plaquettes 70.000.

Pendant son séjour le malade présentera deux poussées éruptives bulleuses puis ulcéronécrotiques généralisées, une biopsie pratiquée et deux biopsies ganglionnaires sont plutot en faveur d'une lymphosarcomatose.

Le malade reçoit en fin de séjour devant la faible réaction au traitement de la leucocytose qui est à 31.400 le 19.7.1958 deux séries de P 32 le 25.7.1958 4,98 millicuries, 2,82 millicuries le 4 Aout et 4,17 millicuries le 8 septembre.

Le résultat immédiat est excellent, les ganglions ont régressés des 4/5, la leucocytose est à 9.100 dont 59 % de P.N.

On découvre à ce moment une tuberculose pulmonaire avec bacilloscopie positive et le malade est dirigé sur le sanatorium.

La leucocytose continue à baisser régulièrement pour se stabiliser autour de 5.000 globules blancs dont 70 % de polynucléaires.

Hui mois et demi après la dernière prise d'isotope poussée ganglionnaire avec leucocytose à 7.300 dont 59 % de P.N., 23 % de G.L., 15 % de P.L.

On administre alors au malade une nouvelle dose de phosphore radioactif de 4,16 millicuries. La leucocytose va baisser régulièrement et 6 mois après la formule sanguine montre : G.R. 4.600.000, G.B 4.600, P.N. 67 %, E 2 %, B. 1 %, G.L. 21 %, P.L. 8 %, Mono. 1 %.

<u>En résumé</u> Leucose lymphoïde traitée avec un bon résultat clinique par la prise de 365 mg de Chloraminophène, l'action sur la formule sanguine est moins nette et on s'adresse au phosphore Radioactif. Bien toléré, avec un excellent résultat qui se maintiendra huit mois et demi. Six mois après une nouvelle prise de radio-phosphore le malade par ailleurs tuberculeux pulmonaire va bien.

<u>BLAR. VAL. 71 Ans</u>.

Début de l'affection il y a un an environ par l'apparition progressive d'une tuméfaction sous-maxillaire bilatérale sans autres troubles, la malade ne s'en inquiétant pas, ainsi que des adénopathies sus-claviculaires et axillaires. Elle est adressée en aout à l'hôpital. Le tableau clinique fait pratiquer alors un hémogramme qui montre une leucocytose à

à 42.800, formule lymphocytaire. Elle est alors confiée au service du Docteur FLANDRIN.

Séjour du 27.6.1958 au 30.7.1958

A l'examen Adénopathies claviculaires bilatérales, axillaires droites et sous-claviculaires bilatérales volumineuses, hépatomégalie nette, la rate n'est pas perçue mais il s'agit d'une personne très grosse.

Hémogramme : G.R. 5.200.000, G.B. 42.800, H.b. 95 %, V.G. 0,82, P.N. 5 %, G.L. 17 %, P.L. 76 % quelques-uns de forme jeune. Lymphoblastes 2 %. Plaquettes : 200.000.

Myelogramme : 86 % de lymphocytes avec 2 % de lymphoblastes, 4 % de P.N., 6 % de myelocytes.

Traitement Transfusions (400cc X 9)
Chloraminophène (6 mg par jour)

Traitement bien toléré, aucuns incidents. Après un mois de cette thérapeutique (180 mg) de Chloraminophène on a G.R. 5.900.000, G.B 10.860, P.N. 25 %, Eosin. 1 %, G.L. 22 %, P.L. 59 %, de rares sont d' allures jeune et 200.000 plaquettes.

Etant donné ces résultats on autorise la malade à regagner son domicile ou elle poursuivra le même traitement sous controle médical.

En résumé Leucose lymphoïde chronique dont le début apparent par des adénopathies se situe un an environ avant que l'on en fasse la preuve biologique et suivie un mois seulement. Début fort satisfaisant de thérapeutique par 6 mg de chloraminophène par jour et Transfusions.

SAL. A. 57 Ans

1.10.1956 - 25.10.1956

L'affection débute en 1955 par des adénopathies cervicales qui se généralisent mais n'inquiètent pas le malade, l'affection n'est découverte qu'en septembre 1956 lors d'une visite systématique d'usine - le cliché pulmonaire révèle des adénopathies médiastinales et l'hémogramme montre : 50.000 globules blancs dont 83 % de lymphocytes.

A l'examen splénomégalie importante, adénopathies superficielles généralisées, bon état général.

Traitement caryolisine i.v douze inf. (cinquante milligrammes)

On assiste à la régression nette de l'hypertrophie des organes lymphoïdes l'état général est bon malgré la chute des globules rouges 4.400.000 à 3.400.000, mais la leucocytose reste importante : 44.100 (120.000 audopart) et la formule est inchangée : 96 % de lymphocytes, 4 % polynucléaires. Le traitement a été bien supporté mais trois semaines après le malade presente une érythrodermie généralisée avec atteinte de l'état général qui semble bien devoir être la conséquence du traitement - globules blancs 65.800.

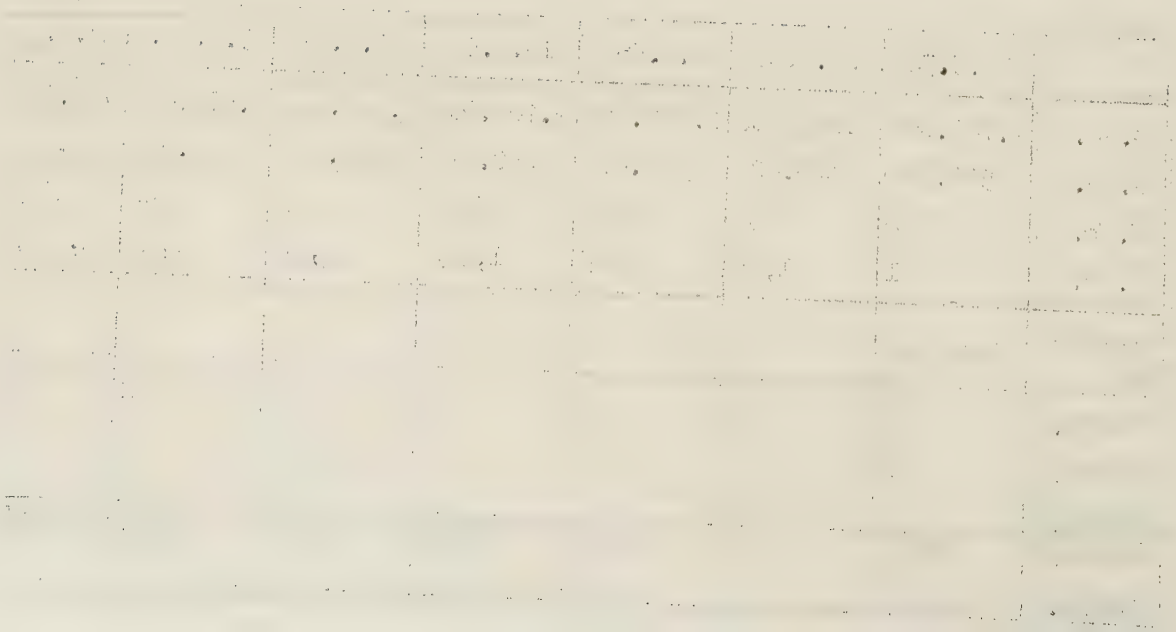
18.3.1958 - 19.5.1958

Le malade revient dix sept mois plus tard - l'état général est bas, le malade est pale, subictérique, l'hypochondre gauche est déformé par une énorme voussure, les adénopathies sont importantes et le malade présente une phlébite de la jambe droite - la leucocytose est à : 500.000.

Traitement transfusions eucytol héparine
puis purinéthol (1 gr 50)

On assiste alors (cf tableau) à l'amélioration lente de l'anémie, les globules blancs s'abaissent à : 280.000 - mais l'état général reste précaire.

	18.3.58	29.3.58	8.4.58	16.4.58	23.4.58	5.5.58.	17.5.58
G. R.	1.100.000	1.200.000	2.200.000	2.100.000	2.400.000	2.500.000	780.000
G. B.	500.000	425.000	315.000	280.000	200.000	45.200	200.000
H. b.	43 %	40	44 %	60 %	43	60	20 %
V. G.	1	1,05	0,85	1,4 %	0,82	1,20	1,28 %
Plaquettes	140.000						
Polyn.N	2		4	2	3	2	3
Polyn.G	1				1	0	
Polyn.B					1	1	
Lmpho.G	97 %		96 %	98 %	95 %	97	97
Lymph.P							



On passe alors au traitement : transfusions eucytol 6 c/j/2 mois
chloraminophène 320 mgr (4 c/ jour)

Après une amélioration passagère clinique et sanguine globules rouges 2.500.000, globules blancs 45.000, on assiste à l'aggravation rapide du malade, l'ictère est plus intense, asthénie et anorexie sont extrêmes, clochers fébriles lors des transfusions et le malade demande à quitter le service alors que le dernier hémogramme montre de nouveau une très importante anémie : 780.000 et une leucocytose qui s'élève : 200.000.

En résumé Résultat assez favorable du traitement par la caryolysine mais anémie et érythrodermie et résultat passager (65.800 globules blancs trois semaines après). le malade est revu dix sept mois après, l'état général est grave, l'anémie ne se répare que très difficilement malgré des transfusions répetées, pour redevenir ensuite extrême, la leucocytose ne réagit que passagèrement au traitement par le purinéthol puis le chloraminophène qui n'enrayent pas la poussée évolutive terminale d'une leucose lymphoïde évoluant depuis 3 ans.

OUR. A. 46 Ans.

12.9.1957 - 9.12.1957

Mineur atteint de silicose chez lequel on découvre lors d'un hémogramme une légère anémie qu'accompagne une très forte leucocytose à prédominance de lymphocytes jeunes.

A l'entrée : sujet en bon état général chez lequel l'examen le plus minutieux ne permet la mise en évidence d'absolument aucuns signes cliniques de leucémie. Hémogramme et myelogramme avec leurs formules à nette prédominance lymphocytaire sont par contre caractéristiques.

Traitement Cortancyl 4 C par jour (1 gr en tout pendant ce séjour)
Chloraminophène 6 mgr par jour (240 mgr en tout)

On adjoint après trois semaines Eucytol et Bécilan à ce traitement.

Au début du traitement on avait globules rouges 4.600.000, globules blancs 84.000 avec 88 % de lymphocytes et 12 % de polynucléaires. Un mois et demi après on avait : globules rouges 6.000.000, globules

blancs 125.000, lymphocytes 96 %, Polyn. 4 %.

En fin de séjour, soit après 1 gr de cortancyl et 240 mgr de chloraminophène l'hémogramme montrait : globules rouges 4.600.000; globules blancs 41.000, Polyn. 13 %, lymphocytes : 87 %.

Résultats Après une élévation progressive de la leucocytose et des hématies maximum un mois et demi après le début du traitement on assiste à la régression régulière de la leucocytose, laquelle est encore élevée avec une formule non encore normalisée après 2 mois et demi de traitement lorsque le malade quitte le service, avec le même traitement à poursuivre à domicile. Malade ensuite perdu de vue.

GAU. L. 49 Ans.

Découverte en octobre 1953 lors d'une pneumopathie d'adénopathies axillaires et médiastinales. Le malade négligeant ne fait pratiquer l'hémogramme demandé que quatre mois plus tard : globules blancs 33.000, lymphoblastes ; 15 %, lymphocytes d'allure jeune 52 %.

1e Séjour 2.3.1954 - 26.3.1954

Le malade présente des adénopathies axillaires inguinales, intercostales pas de rate.

Traitement Radiothérapie superficielle. 2 champs axillaires 2 inguinaux, 2 cervicaux reçoivent en 12 séances 900 r chacuns. En fin de traitement on à : globules rouges 5.450.000, Globules blancs 18.400, polynucléaires 38 %, Lymphocytes 58 %.

Le malade est revu un mois après avec 6.800 globules blancs, 57 % de polynucléaires, 40 % de lymphocytes.

2ème séjour 31.8.1954 - 4.9.1954

Hospitalisé pour bilan. Bon état général. Les adénopathies n'ont pas repris leur taille initiale, la rate est palpable. Globules rouges 4.800.000, globules blancs 21.500. On pratique alors à titre ambulatoire sur les mêmes champs ganglionnaires de la radiothérapie superficielle, chaque champ recevant 600 r en 12 séances soit 3.600 r en tout.

14.3.1955 - 19.4.1955

Nouveau séjour après une rémission de 12 mois. Les adénopathies sont très volumineuse, de même le foie et la rate.

Hémogramme. globules rouges 4.400.000, globules blancs 30.000 lymphocytes 90 %.

Traitement Radiothérapie superficielle sur les 6 champs ganglionnaires précédents, chacun recevant 750 r soit 4.500 r en tout en 15 séances. Nette amélioration clinique et hématologique globules rouges 4.250.000, globules blancs 49.300, lymphocytes 72 %, polynucléaires 18 %, monocytes 4 %.

25.10.1955 - 29.10.1955

Le malade rechute six mois après : globules rouges 4.250.000, globules blancs 42.300, lymphocytes 72 %, polynucléaires 28 %.

Traitement Radiothérapie sur les mêmes champs, 150 r par champ, soit 950 r par champ en 7 séances.

27.8.1957 - 19.11.1957

La troisième rémission a duré 20 mois. L'état général est plus mauvais, pneumopathie traînante, hypertrophie splénique et ganglionnaire et hépatique. Hémogramme : globules rouges 1.500.000, globules blancs 500.000, lymphocytes 99 %.

Traitement Antibiotiques.
Transfusions 400 cc (12 en tout)
Chloraminophène 500 mg.
Cortancyl 2.150 mg puis Eucytol et Bécilan.

Au bout de quelques jours amélioration clinique nette, reprise de l'appétit, cédation de l'épisode pulmonaire, réparation de l'anémie, diminution régulière de la leucocytose. Le 4 novembre récidive pulmonaire qui réagit bien au traitement mais rechute immédiate rebelle avec hyperthermie irrégulière, signes pulmonaires diffus, gros retentissement général et le malade quitte de lui-même le service.

Donc, malade suivi depuis quatre ans et un mois pour une leucose lymphoïde traitée sans incidents par de la radiothérapie superficielle

	27.8.57	1.9.57	3.9.57	10.9.57	19.9.57	13.10.57	14.10.57	28.10.57	14.11.57
G. R.	1.540.000	2.200.000	2.800.000	2.500.000	4.300.000	3.200.000	3.000.000	3.300.000	4.000.000
G. B.	500.000	850.000	650.000	500.000	450.000	245.000	200.000	93.000	30.000
H. b.	15 %	40 %	40 %	50 %	60 %	68 %	65 %	70	70
V. G.	0,5	0,9	0,85	1	1	1,05	1,05	1,02	1
Polyn.	0		1	1	1	1		5	1
G. Lymp.	99	99	99	92	90	99	99	95	99
P. Lymp.	1			7	9				

qui lui procure des rémissions successives de 12, 6 et 23 mois et que l'on revoit avec une leucocytose qui s'est élevée jusqu'à 850.000 ramenée à 30.000 par 2 mois de traitement chimique il quitte le service dans un état grave mais très amélioré quant à sa leucose.

COLL. A. 65 ans.

24.5.1956 - 21.7.1956

Malade ayant déja un lourd passé pathologique : gastrectomie, prostatectomie, ablations et cauterisations de polypes vesicaux et rectaux hospitalisé en 1956 pour douleur thoracique et moelena et chez lequel on découvre une hépatosplénomégalie, des polyadénopathies superficielles généralisées volumineuses et dont l'hémogramme montre : 110.800 globules blancs.

Traitement radiothérapie pénétrante sur 4 champs ganglionnaires, 2 cervicaux, 2 inguinaux, vingt séances, une tous les jours, 500 r par séances, 2.250 r pour chaque champ.

transfusions - vitaminothérapie antihistaminiques.

A l'arrêt du traitement la leucocytose est à 21.000 - mais persistance d'une lymphocytose à 95 % un hémogramme pratiqué trois semaines après montre un résultat assez satisfaisant 14.300, avec 70 % de lymphocytes et 28 % de polynucléaires - la lymphocytose médullaire est à 80 %.

11.9.1956 - 20.9.1956

Hospitalisé quelques jours pour bilan - va bien - l'amélioration clinique constatée après irradiation se maintient - dans le sang : globules rouges 4.800.000, globules blancs 56.000, pn : 5 %, lymphocytes 95 %.

En décembre : traitement au cortancyl 4 c pendant un mois (600 mgr)

22.7.1957 - 19.9.1957

Nouveau séjour a bien été depuis sa dernière hospitalisation il y a un an, depuis quelques semaines perd du poids, moins d'entrain - à l'examen il existe des adénopathies assez importantes, la rate est accrochable globules rouges 4.200.000, globules blancs 78.500, lymphocytes : 99 certains d'allure jeune.

Traitement radiothérapie splénique, axillaire, inguinale 10 séances en tout.

transfusions 7 X 400 cc et eucytol 6 c.

vitaminothérapie

cortancyl 6 c, puis 4 c - dès le 26.10.1957 (1370 mg)

chloraminophène 2 c- (130 mgr)

	23.7.57	7.8.57	17.8.57	31.8.57	6.9.57	13.9.57	19.12.57
G. R.	4.200.000	4.900.000	5.000.000	6.000.000	5.800.000	5.200.000	4.700.000
G. B.	18.500	65.000	72.200	24.000	15.000	15.000	13.000
M. b.	80 %	100 %	98 %	120 %	112 %	120	102
V. G.	0,95	1	1	1	1	1,18	1,02
Plaquettes.			82.000	90.000			
Polyn. N	1		4	15	2	17	8
Polyn. G				1			1
Polyn. B						1	
G. Lymph.	99	22	48	83	97	78	83
P. Lymph.		78	49	1		4	8
Monocytes	26				1		

21.8.1957 radiothérapie 12 séances. 550 r splénique, 600 r sur 2 champs axillaire, 450 r sur les 2 inguinaux.

19.9.57 Chloraminophène (130 mgr)

Il quitte le service avec un traitement d'entretien : cortancyl il va bien, le résultat hématologique est satisfaisant (voir tableau).

23.4.1958 - 10.5.1958

Revu pour lombalgies post-traumatique - l'état général est très satisfaisant, la leucocytose est à : 31.000, avec globules rouges 4.800.000 le malade ne reçoit pas de traitement anti-leucosique et sort sans traitement.

13.9.1959 - 5.11.1959

Nouveau séjour. Le malade qui n'a reçu aucun traitement antileucémique depuis maintenant 2 ans revient parcequ'il se sent très fatigué depuis quelques jours. L'état général est médiocre, la rate très volumineuse, le foie augmenté de volume accompagnant la poussée ganglionnaire superficielle. Le malade est fébrile.

Hémogramme à l'entrée globules rouges 3.800.000, globules blancs 200.000, 100 % de lymphocytes?

Traitement Transfusions 1 par semaine (13 en tout)

Chloraminophène 8 mg par jour pendant 10 jours, puis 6 mg par jour.

Hydrocortancyl 30 mg par jour pendant 20 jours.

La température baisse immédiatement à la mise au Cortancyl pour reprendre immédiatement à son arrêt, on reprend le cortancyl à la dose de 15 mg par jour et immédiatement la température redevient normale.

Le malade va rapidement mieux, reprend du poids, l'hyperplasie lymphoïde régresse pendant que diminue régulièrement la leucocytose qui passe à 76.700 à sa sortie. Un mois après elle sera de 47.200 dont 4 % de P.N. 96 % de G.L. Le malade poursuivant son traitement 6 mg de chloraminophène.

En résumé Leucémie lymphoïde traitée avec un résultat clinique et hématologique favorable par irradiation splénique procurant une rémission de treize mois (a eu un mois de cortancyl pendant cette période) la récidive est traitée par irradiation splénique et ganglionnaire et entretenue par cortancyl (1.370 mg) et chloraminophène (130 mgr) avec le même résultat favorable. Pendant deux ans le malade ne recevra aucun traitement. La reprise évolutive est traitée avec le même résultat favorable immédiat par l'association chloraminophène, cortancyl, puis chloraminophène seul. Leucose suivie depuis 5 ans.

Madame THE. J. 71 Ans.

13.6.1955 - 30.7.1955

Début apparent de l'affection en juin 1955, deux éléments cutanés de la joue évoluant vers l'ulcération nécrotique avec épisode aigu

bucco-pharyngé, fièvre, dysphagie, amygdalite et ulcérations hémorragiques ; rebelles ils amènent l'hospitalisation - l'état général est mauvais, il existe des adénopathies cervicales, axillaires, sus-claviculaires une nette hypertrophie du foie et de la rate- globules rouges 3.500.000, globules blancs 120.000, lymphocytes : 98 %,

Traitement Transfusions
purinéthol (4,5 gr)

Les accidents du début ont disparus mais la thérapeutique est sans effet on s'adresse alors à la téléradiothérapie (10 séances 3 par semaines) un champ supérieur, un inférieur, 80 r par semaines, soit 800 r en tout. Malgré la mise en oeuvre des précautions habituelles elle est mal supportée, mal des rayons : vomissements, anorexie, fièvre, diarrhée, amaigrissement, purpura et ecchymoses en fin d'irradiation.

	14.6.55	21.6.55	28.6.55	5.7.55	11.7.55	20.7.55	27.7.55
G. R.	3.300.000	4.300.000	5.000.000	4.000.000	5.700.000	5.200.000	6.200.000
G. B.	120.000	200.000	160.000	73.000	57.000	43.500	41.100
H. b.	80 %	85	100	95	100	130	115 %
V. G.	1 %	0,88	0,90	1	0,80	1,1	0,60
Polyn.N	1	4	3	1		1	4
G. Lymp	98	96	97	99	100	99	96

Les résultats cliniques sont bons sur l'hypertrophie du système lymphoïde la leucocytose a réagit mais reste élevée à l'arrêt avec une formule identique.

3.10.1955 - 6.10.1955

Revue deux mois après, l'état général est bon mais leucocytose à 90.000 la reprise du traitement est envisagée.

14.1.1956 - 14.2.1956

Revient pour complément de téléradiothérapie : après douze séances (400 r) 4 de 50 r puis 8 de 25 r pratiquée. La leucocytose passe de

91.000 à 19.000 - toujours aussi mal supportée mais le mal des rayons cède au Bécilan - purpura. Quitte le service avec rutascol - elle a globules blancs 19.000, lymphocytes : 92 %.

La malade est revue à des consultations successives : un mois après récidive clinique avec anémie : 2.300.000 globules blancs 43.600, lymphocytes : 97 %.

Traitement anti-anémique et vitaminothérapie. La leucocytose reste à environ : 45.000, l'anémie se répare - plaquettes : 16.000.

23.10.1956 - 22.12.1956

Nouveau séjour - même état clinique globules rouges 3.200.000, globules blancs 64.000, gl : 96 %.

Traitement transfusions

cortancyl un mois (800 mgr)

La leucocytose passe à : 135.000 - arrêt du cortancyl, on s'adresse alors au chloraminophène 5 c (12 % = 120 mgr) il est mal supporté, nausées, mais à l'arrêt on a globules blancs : 30.000, mais la formule est la même lymphocytes : 91 % , plaquettes : 85.000 (176.000 un mois avant)

22.3.1957 - 6.4.1957

Nouveau séjour. La malade est sans traitement depuis un mois, la rate est accrochable mais il n'y a pas d'adénopathies. La leucocytose est à 41.000 anémie à 3.000.000. On pratique 6 transfusions comme seul traitement.

10.9.1957 - 28.9.1957

La malade revient, elle n'a pas eu de traitement spécifique depuis 8 mois. Examen identique au précédent. On pratique quelques transfusions.

En Janvier on la revoit en consultation avec une leucocytose à 96.000 et on lui prescrit 6 mg par jour de chloraminophène (Elle en prendra 240 mgr)

17.3.1958 - 26.4.1958

Pneumonie cédant facilement au traitement. Leucocytose à 46.000. La rémission dure 6 mois, la leucocytose s'élève de nouveau à 95.000 et on reprend le chloraminophène 4 mg par jour pendant un mois (120 mgr)

plus Bifacton 3 c par jour. Le chiffre des globules blancs passe à 80.000. On poursuit alors avec Bécilan, Leuco 4 et Eucytol.

En janvier on revoit la malade amaigrie, elle ne se sent d'ailleurs pas fatiguée mais la rate est volumineuse et la leucocytose s'est élevée : 129.000 globules blancs dont 99 % de lymphocytes, on reprend la même thérapeutique, chloraminophène 2 mg par jour et leuco 4 (3 X 2c tous les 2 jours) en attendant une nouvelle hospitalisation pour radiothérapie.

2.2.1959 - 13.3.1959

Vient de prendre 26 mg de chloraminophène, à son entrée on a globules rouges 4.370.000, globules blancs 67.200 dont 90 % de lymphocytes, 6 % de polynucléaires et 4 % de monocytes.

On pratique : Transfusions (400 cc X 7)
Radiothérapie Splénique Profonde (filtration 0,3 mm de Cu) 5 séances de 250 r.
Radio-phosphore : 2 prises de 4 millicuries à un mois d'intervalle.

Les controles effectués pendant ce séjour montrent une leucocytose variant entre 76 et 43.000 à sa sortie avec 95 à 99 % de lymphocytes et 120.000 plaquettes. Elle prendra Erythroton et Bécilan à partir du 26 ou on note : 15.000 plaquettes. Un mois après une réhospitalisation est nécessaire.

25.4.1959 - 17.6.1959

La malade se plaint en effet d'une asthénie progressive et extrême depuis deux semaines, avec pâleur, douleur des membres inférieurs avec oedème et pétéchies.

A l'examen souffle systolique, hépato-splénomégalie importante et adénopathies.

Hémogramme : G.R. 2 millions, G.B. 77.800, P.N. 0 %, G.L. 97 %, Mono. 3 %, Plaq. 44.000.

Thérapeutique Transfusions (400 cc X 14)
Chloraminophène 6 mg par jour (soit 300 mg)
Hydrocortancyl 3 C par jour, 1 mois.
Bécilan.

La malade fait des poussées purpuriques des membres et de l'ab-

domen, de gros chocs transfusionnels (malgré le Multergan)

L'anémie se répare 5.500.000 globules rouges à son départ, 320.000 plaquettes, leucocytose à 40.000 mais 100 % de lymphocytes.

Elle quitte le service avec une prescription de chloraminophène.

1.9.1959 La malade quitte la région. Elle a alors G.R. 4 millions, G.B. 20.000 dont P.N. 1 %, E. 1 %, G.L. 96 %, Plaq. 170.000.

En résumé Leucémie lymphoïde suivie depuis 4 ans et demi. Après échec du purinéthol on pratique de la téléradiothérapie, mal supportée, le résultat clinique est satisfaisant mais insuffisant quant à la formule sanguine qui est cependant stabilisée. Cinq mois et demi après on pratique un complément de téléradiothérapie aussi mal supportée, le résultat immédiat est satisfaisant mais apparition d'une anémie secondaire qui cèdera à la thérapeutique. Après six mois de rémission l'évolution reprend et est traitée sans succès par le Cortancyl. Une cure de chloraminophène 120 mgr mal supporté permet une rémission de 8 mois, puis rémission de 6 mois après une cure de 240 mg. La reprise évolutive est traitée de la même façon mais les résultats moins bons et après une cure de 150 mg on s'adresse à la radiothérapie splénique associée au phosphore radio-actif. Les résultats immédiats insuffisants ne se maintiennent pas et on s'adresse de nouveau au chloraminophène qui donne un bon résultat.

POKAL W. 60 Ans.

2.10.1954 - 30.11.1954

Malade venu de lui-même dans le service se sachant atteint d'une leucémie lymphoïde découverte en 1951 lors d'un bilan pré-opératoire pour thoracotomie chez un bacillaire pulmonaire.

Le malade nous dit avoir été traité en 1951 et 1952 par radiothérapie mais nous ne possédons pas de renseignements plus précis sur le traitement auquel a été soumis à cette date.

A l'entrée l'état général est relativement bon chez ce bacillaire à bacilloscopie positive, la rate est énorme, en outre discrètes adénopathies cervicales. La leucocytose est à 420.000 dont 98 % de Grands lymphocytes.

Traitement Transfusions

Radiothérapie profonde, deux champs spléniques. 250 r par séances et par champ, le malade recevant 5.000 r en 10 séances.

Après ce traitement la leucocytose s'est abaissée à 40.000 et 10 jours après l'arrêt de l'irradiation elle est à 13.400 G.B. avec P.N. 40 %, G.L. 52 %, P.L. 4 %, M. 3 %, G.R. 4.200.000 alors qu'elle était uniformément lymphocytaires à l'entrée.

Le malade quitte le service pour le sanatorium ou il présentera une rémission complète de 7 mois à la suite de laquelle on assiste à la reprise évolutive, de nouvelles adénopathies ont apparues, la rate a de nouveau augmentée de volume et on note une leucocytose à 246.000 avec une anémie à 3.800.000.

On reprend la radiothérapie profonde sur 2 champs spléniques. L'irradiation est bien supportée, le malade recevant 2.000 r en 8 séances. Le bilan hématologique est alors : globules rouges 4.100.000, globules blancs 16.000.

Séjour du 16.7.1955 - 24.8.1955

Quelques semaines après le malade est de nouveau admis dans le service du Docteur FLANDRIN pour bilan.

L'état général est assez médiocre, le malade très anémié, la rate est volumineuse, adénopathies.

Hémogramme G.R. 1.500.000, globules blancs 23.000, G. Lymp. 78 %, P.N. 19 %. La leucocytose va même s'abaisser à 15.000 sans plus de traitement spécifique, mais l'anémie se répare très mal malgré les transfusions entretenue peut-être par un melena apparu quelques jours après et amenant l'exitus du malade.

Donc : Bacillaire pulmonaire atteint d'une leucose lymphoïde chronique vu trois ans après un traitement radiothérapique sur lequel nous n'avons pas de renseignements auquel une nouvelle irradiation procure une nouvelle rémission de sept mois avant la rechute traitée de nouveau et toute aussi bien supportée par de la radiothérapie profonde avec encore un bon résultat semble-t-il, mais le malade décède d'une affection qui pourrait bien être intercurrente.

CAR. Ant. 69 Ans

2.2.1958 - 12.3.1956

Début de l'affection imprécis par des adénopathies inguinales et axillaires, le malade qui se sent bien ne s'en soucie pas. Depuis quelques semaines, asthénie, anorexie et troubles digestifs. On pratique alors un hémogramme qui montre une leucocytose à 16.000 dont 70 % de lymphocytes et 30 % de polynucléaires.

A l'examen Présence de très volumineuses adénopathies axillaires et inguinales, la palpation abdominale montre en outre des formations tumorales de l'épigastre et de l'hypocondre droit, la radiographie révélant des adénopathies médiastinales.

Les examens hématologiques sont typiques de leucose lymphoïde avec une leucocytose à 21.500, 63 % de lymphocytes et 35 % de polynucléaires.

Traitement Téléradiothérapie (une séance de 25 r tous les 2 jours) soit 500 r en tout. Le traitement est bien supporté, les adénopathies fondent, le malade reprend du poids, la leucocytose s'abaisse à 1.300 dont 30 % de polynucléaires et 70 % de lymphocytes; mais la moelle est assez aplasiée.

Les examens de controle suivants montrent une formule normalisée ; les hématies varient de 4.200.000 à 4.900.000, la lymphocytose entre 5.000 et 9.000, avec 25 à 60 % de polynucléaires et 20 à 40 % de lymphocytes.

En janvier 1957 rechute clinique et hématologique, on reprend alors la téléradiothérapie, toujours assez bien supportée le malade recevant 320 r en 8 séances. Le malade qui va bien fait en mars une éruption cutanée papulo-erythémateuse très douloureuse avec vésicules accompagnée d'un accès thermique à 40° pendant 5 jours traitée par l'Erytromycine, mais sans réaction ganglionnaire.

Le malade qui est soumis à des controles hématologiques très réguliers va parfaitement bien jusqu'en aout 1958 ou il présente une adénopathie sus-claviculaire gauche et abdominale accompagnant une leucocytose à 14.000 dont 80 % de lymphocytes. Ces chiffres s'abaissent à 8.100 globules blancs et 70 % de lymphocytes après une prise de 2 millicuries de P 32, puis à 7.300 globules blancs dont 46 % de Lymp. après une seconde prise de 4,17 millicuries.

Deux mois et demi plus tard on reprend le traitement en s'adressant cette fois à la radiothérapie splénique profonde (1 mm de Cu + 1 mm d'Al. 250 Kv, 15 mA) et on administre 6.000 r en 20 séances de 150 r.

Le controle de fin de traitement montrait G.R. 4.900.000, G.B. 3.400 avec P.N. 41 %, E. 2 %, G.L. 39 %, P.L. 11 %, Mon. 1 %. Depuis un an le malade va bien et n'a eu aucun traitement.

En résumé Leucose lymphoïde suivie depuis quatre ans, traitée par 300 r de téléradiothérapie bien supportée procurant une rémission de 10 mois ; la reprise évolutive est traitée de même par 320 r de Téléradiothérapie avec une rémission de 19 mois. Le malade reçoit ensuite 6 millicuries de radiophosphore et 3 mois plus tard 6.000 r de radiothérapie splénique. Un an après le malade va bien.

BERN. M. 47 Ans.

20.2.1950 - 4.3.1950

Malade présentant depuis un an une polyadénopathie cervicale sans autres troubles.

A l'entrée Adénopathies cervico-inguinales, forte splénomégalie. Vient pour un épisode aigu bucco-pharyngé.

Hémogramme G.R. 100.000, G.B. 280.000, Polyn. 8 %, Lymphocytes 91 %.

Traitement Antibiotiques. Bains de bouche. Vitaminothérapie.

Radiothérapie superficielle. Deux fois par semaine sur 4 champs cervicaux et axillaires de chaque coté en alternant à raison de 150 r par séance soit 1.800 r en 12 séances.

Le malade est autorisé à quitter le service et à poursuivre de l'extérieur son traitement.

2ème séjoure 12.4.1950 - 13.5.1950

Revient pour contrôle. On poursuit la radiothérapie sur les mêmes champs et selon la même formule, le malade recevant 1200 r en 8 séances. En outre, transfusions (400 cc X 5).

En fin de séjour on note une amélioration de l'hypertrophie lymphatique, et G.R. 4.600.000, G.B. 21.300, Polyn. 10 %, Lymphocytes 90 %.

Le malade doit terminer son traitement à titre externe. A partir du 31 mai on irradie en outre les champs inguinaux, 2 champs par séances, 2 séances par semaine de 150 r. Soit 1.800 r en 12 séances.

En fin de traitement on a 4.800.000 globules rouges, 21.300 globules blancs, Polynucléaires 15 %.

3ème Séjour 29.8.1950 - 2.10.1950

On revoit le malade pour adénite inguinale aigue ; Incision, Antibiotiques. La leucocytose étant à 55.300 on reprend la radiothérapie superficielle sur les aires ganglionnaires cervicales et inguinales. Traitement bien supporté, le malade reçoit 1.500 r en 10 séances, une partie à titre externe 15 jours après l'arrêt du traitement on a : globules rouges 4.350.000, globules blancs 31.000, Polynucléaires 14 %, Lymphocytes 83 %.

Contrôle du 13.1.1951 Bon état général, persistance de petits ganglions cervicaux, gros ganglions axillaires, inguinaux et de la fosse iliaque externe, la rate n'est pas perçue. On a 31.000 globules blancs.

Contrôle du 11.2.1951 Poussée ganglionnaire avec 53.800 globules blancs dont 92 % de lymphocytes. On reprend la radiothérapie superficielle, elle est bien supportée, les adénopathies fondent. Après 6 séances soit 900 r on a G.R. 4.700.000, G.B. 33.600, Polyn. 12 %, G. Lympho. 82 %.

Contrôle du 21.8.1951 Malade en bon état général, les adénopathies cervico-maxillaires sont minimes mais les ganglions axillaires plus volumineux.

Hémogramme Globules rouges 4.700.000, globules blancs 34.600 Lymphocytes 86 %.

Indication Uréthane (3 gr par jour) Cure de 180 gr.

4ème Séjour 25.2.1952 - 18.3.1952

Revient pour érythrodermie généralisée. L'état général est moins bon, poussée hypertrophique ganglionnaire et à l'hémogramme une leucocytose à 51.000 avec 84 % de cellules leucoblastiques.

Traitement Transfusions (400 cc X 3)

Radiothérapie superficielle sur les aires axillaires

cervicales, inguinales et médiastinales en alternant, 3 séances de 150 r par semaine soit en 9 séances 1.350 r.

5ème Séjour 11.6.1952 - 21.6.1952

Nouveau séjour pour ictère. Il n'y a plus d'adénopathies ; la leucocytose est à 27.200, le malade ne recvra pas de médication anti-leucosique.

Le 20.1.1953 Consultation Excellent aspect, adénopathies superficielles peu développées mais splénomégalie nette et leucocytose à 81.500 dont 94 % de lymphocytes et 5 % de Polynucléaires.

6ème Séjour 9.2.1953 - 10.3.1953

Revient pour traitement radiothérapique sur les aires ganglionnaires superficielles à raison de 150 r par séances en 20 séances le maladereçoit 900 r sur les champs cervicaux, 1.300 r sur les champs axillaires, 600 r sur les champs inguinaux. En fin d'irradiation la leucocytose est à 25.000. Traitement bien supporté.

7ème Séjour 30.1.1956 - 9.3.1956

Le malade revient après une rémission de 33 mois pendant lesquels il n'a reçu aucune thérapeutique et a pu travailler normalement. Les controles sanguins pratiqués pendant cette époque montrent que le chiffre des leucocytoses a été au minimum de 34.000 le 18.2.1954 et aux maximum de 118.000 le 11 novembre 1955.

Examen Débord du foie et adénopathie angulo-maxillaire.

Hémogramme Globules rouges 4.200.000, globules blancs 92.000, Lymphocytes 100 %.

Traitement Radiothérapie superficielle sur 3 champs, 2 cervicaux inguinaux et un splénique, 10 séances de 100 r par champ (sous 7 mm d'Al) Soit 1.000 r pour chacun des champs.

La radiothérapie est parfaitement supportée ; les examens de contrôle montrent en fin d'irradiation une leucopénie à 5.300 et une moelle assez aplasiée.

En résumé Leucose lymphoïde évoluant semble-t-il depuis un an lorsque la malade consulte. Après 6.600 r dispensés en 32 séances de radiothérapie superficielle en partie à titre ambulatoire on obtient une

rémission de 3 mois après lesquels il s'avère nécessaire de reprendre le même traitement et on administre 1.500 r de radiothérapie superficielle. L'amélioration obtenue ne se maintient pas et on essaie une cure d'uréthane pendant 2 mois sans autre effet qu'une stabilisation de la leucocytose. Nouvel essai d'irradiation ganglionnaire 900 r dont le résultat favorable est entretenu par l'administration d'uréthane (180 gr). Après une rémission de 4 mois une reprise du traitement est nécessaire, on dispense alors 1.350 r de radiothérapie superficielle. Cette nouvelle irradiation permet au malade une vie normale pendant 11 mois.

On traite la reprise évolutive par 2.800 r appliquée selon les mêmes modalités et le malade bénéficie alors de 33 mois de vie normale.

Une nouvelle poussée évolutive traitée par 3.000 r de radiothérapie superficielle toujours bien supportée aboutit à une leucopénie relative avec une moelle assez aplasiée.

GEN. L. 52 Ans

Début de l'affection en 1950 par une poussée ganglionnaire généralisée avec baisse de l'état général.

Un traitement par radiothérapie sur lequel nous n'avons pas plus de détails amène une rémission totale de 5 ans pendant lesquels la malade va bien et n'a aucun traitement. En février 1956 apparition d'une masse épigastrique qui irradiée disparait.

En Janvier 1957 réapparition des adénopathies superficielles traitées par Corticostéroides et régime, mais apparition d'un faciès cortisonique ; on arrête alors ce traitement pour pratiquer une nouvelle irradiation superficielle.

Sept mois après la malade consulte le Docteur FLANDRIN qui lui demande d'entrer dans son service.

Séjour du 14.12.1958 au 21.11.1959

L'état général est très bas, anémie et asthénie extrêmes, facies cortisonique, les adénopathies sont généralisées et très volumineuses, l'hépato et la splénomégalie sont importantes.

Hémogramme G.R. 1.700.000, G.B. 4.200, Hb 40 %, P.N. 15 % E. 2%, G.L. 50 %, P.L. 30 %, Plaquettes 115.000.

En outre on découvre une Néphrite au cours du bilan général, et une Urée à 0,50 g/l.

Traitement Antibiothérapie Pénicilline puis Extencilline.

Transfusions 3 par semaines (22 en tout de 400cc)

Après six semaines de cette thérapeutique la malade va bien mieux, il persiste de l'albumine dans les urines mais plus de cylindres, l'anémie est réparée, on a en effet G.R. 5.000.000, G.B. 7.400, P.N. 17 %, G.L. 70 %, P.L. 12 %.

On commence alors de la radiothérapie splénique (2 séances hebdomadaires, 12 séances en tout, soit 2.500 r.

La malade reçoit en outre 4,25 millicuries de Radio-Phosphore. La leucocytose passe au cours du traitement à 2.800 globules blancs après 7 séances, puis à 2.000 globules blancs.

L'hémogramme pratiqué avant son départ montrait 5.100.000 G.R., 2.900 G.B. dont P.N. 28 %, E. 2 %, G.L. 49 %, P.L. 5 %, Mon. 16 %, P.L. 320.000. Myelogramme : Frottis uniquement constitué de lymphocytes dont quelques-uns de type jeune.

Elle prendra chez elle : Rutascol 4 C par jour. Le traitement a amené une fonte des adénopathies importante ainsi que la diminution des volumes du foie et de la rate.

Séjour du 6.4.1959 au 15.6.1959

Notre malade revient au bout d'un mois en fort pitoyable état, asthénie extrême, anémie importante, anorexie nausées et vomissements d'apparition récente, hyperthermie, oligurie, poussée d'adénopathies et hépato-splénomégalies très importantes.

Hémogramme G.R. 1.650.000, G.B. 1.600, HB. 30 %, P.N. 8 %, E. 5 %, G.L. 84 %, P.L. 3 %.

Urines : Albumine 3,4 g/l. Pas de cylindres.

Traitement Transfusions (d'abord quotidiennes, tri-hebdomadaires ensuite. 24 au total.

Antibiothérapie

Bécilan L.M. d'abord puis per os 6 c par jour.

La malade se remonte lentement et irrégulièrement au cours de ce long séjour émaillé de complications infectieuses urinaires, l'urée est à 1,70 g/l. Le chiffre des globules rouges reste autour de 3.900.000,

celui des blancs autour de 2.800, une poussée de splénomégalie très douloureuse a nécessité la mise en place de glace.

Un myelogramme de controle montre la présence de 97 % de lymphocytes et le dernier hémogramme fait au cours de ce séjour montre : G.R. 3.100.000, G.B. 4.600, P.N. 44 %, G.L. 49 %, Mon. 6 %, P.L. 124.000.

Une semaine plus tard la malade est de nouveau hospitalisée, l'état général est bas, malade hyperthermique à 41°, adynamique, dyspnéique et décède quelques heures après. Un hémogramme montrait une anémie à 2.400.000 et 8.600 globules blancs dont 97 % de lymphocytes.

En résumé Leucose lymphoïde qui aurait débutée il y a dix ans avec des rémissions de 5 ans puis de 10 mois après des irradiations ganglionnaires puis splénique. Après un essai de corticothérapie abandonnée pour incidents une nouvelle irradiation superficielle procure à la malade une nouvelle rémission de 7 mois. C'est alors qu'elle est vue dans le service atteinte en outre d'une néphrite et en très mauvais état général. Après amélioration on traite la leucose par radiothérapie splénique et radiophosphore. Les résultats immédiats ne se maintiennent pas, un mois après l'état général est de nouveau extrèmement bas et ne se relèvera que très difficilement avant que la malade ne décède en quelques heures dans un tableau infectieux suraigu.

DUS. 72 Ans.

12.5.1958 - 19.6.1958

Ancien scléreux pulmonaire chez lequel on découvre il y a deux ans lors d'un épisode pulmonaire aigu un petit diabète et qui depuis quelques mois se plaint d'asthénie avec amaigrissement, l'hémogramme pratiqué à ce moment révèle l'existence d'une leucose lymphoïde. G.R. 2.900.000, G.B. 31.000, lymphocytes 93 %, Myelogramme : aspect lymphocytaire uniforme.

A l'examen Sujet amaigri, anémie, hépato-splénomégalie.

Traitement Régime des diabétiques et Dolipol

Chloraminophène 3 c par jour.

Transfusions 400 cc 2 par semaine.

	12.5.58	23.5.58	31.5.58	12.6.58
G. R.	2.800.000	3.400.000	4.800.000	4.000.000
G. B.	23.700	17.700	20.100	11.600
H. b.	55 %	78 %	80 %	70 %
V. G.	1	1,16	0,82	0,89
Polyn. N	6	15	30	20
Polyn. E		1	2	
Lymph. G		10	10	80
Lymph. P	74	58	58	

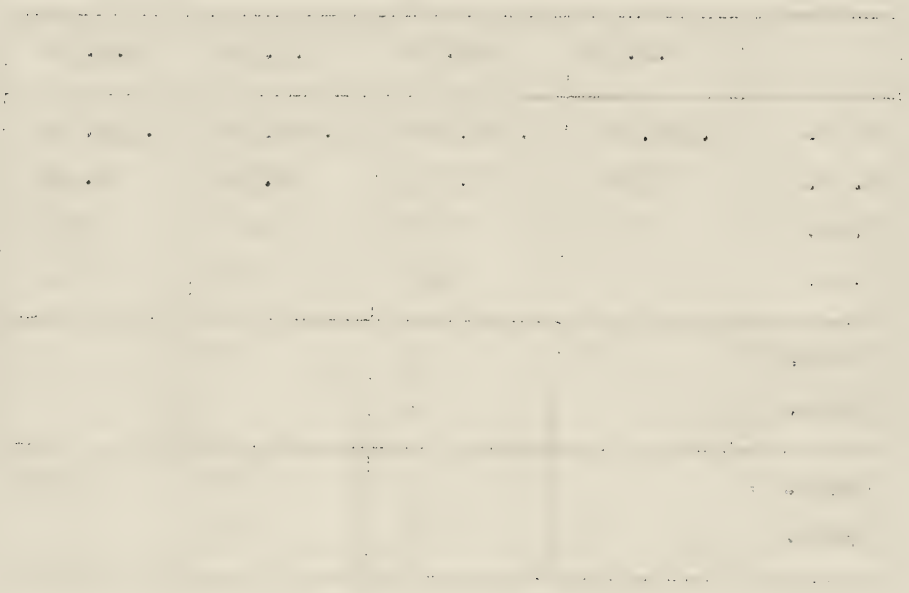
Le malade quitte le service avec le même traitement, la splénomégalie a régressée de même que la leucocytose (voir tableau) mais il y a encore 80 % de lymphocytes dans la formule sanguine. Le malade a reçu à ce moment 200 mg de Chloraminophène.

Le 31.7.1958 Hémogramme de contrôle après administration de 460 mg du produit. Globules rouges 3.300.000, globules blancs 6.400, Polynucléaires 66 %, monocytes 10 %, Lymphocytes 24 %. Le malade poursuit le même traitement mais à la dose de 4 mg par jour et prendra en outre 2 fois par semaine 1.000 gammas de vitamine B 12.

Un mois et demi après la leucocytose est à 12.800 avec 17 % de Polyn. 76 % de lymphocytes et 5 % de Monocytes, la rate est facilement accrochable et on passe à 6 mg de Chloraminophène par jour.

Malade revu en consultation un mois et demi après, il a pris jusque-là 730 mg de produit. Le malade est amaigri, tousse présente quelques ganglions axillaires, un hémogramme montre une anémie à 4 millions, une leucocytose à 11.000 dont 18 de P.N., 2 % d'E., 71 % de G.L., 9 % de Mono. 230.000 P.L.

On demande au malade un bilan pulmonaire sanguin et diabétique. On ne reverra le malade que plus d'un an plus tard. Il semble qu'il est poursuivi son traitement dans l'intervalle un certain temps. Il revient pour une asthénie qui est extrême et s'accroit rapidement depuis quelques jours, sa paleur est extrême, l'anémie est à 1.600.000 et s'accompagne d'une



leucopénie à 4.000 dont 18 % de Polyn., 56 % de G.L. et 15 % de P.L.

La ponction de moelle identique a celle pratiquée lors du premier séjour ne ramène que du sang : moelle probablement aplasiée. La glycémie est à 3,75 g/l. Le régime diabétique fort mal suivi.

Traitement Transfusions 3 fois par semaine.

Eucytol, Bécilan, Hydrocortancyl 15 mg par jour. Après un mois de traitement le malade qui fait des chocs transfusionnels peut-être en rapport avec une aglutinine irrégulière garde encore une anémie à 2.500.000 la leucocytose est à 6.300 dont 20 % de Poly. 100.000 plaquettes.

En résumé Leucose lymphoïde chez une diabétique traitée par le Chloraminophène à des doses allant de 4 à 6 mg par jour suivant les résultats des contrôles sanguins avec stabilisation de la leucocytose autour de 11.000 globules blancs, le taux des lymphocytes reste élevé. Malade ensuite perdu de vue plus d'un an au cours duquel il aurait semble t-il poursuivi son traitement ? Revu en fort piteux état avec une anémie à 1.600.000 et une leucopénie à 4.000 alors qu'il prenait 6 mg par jour de Chloraminophène depuis 3 mois. Le traitement leucopoiétique, Hydrocortancyl, Bécilan, Eucytol influence favorablement celle-ci, l'anémie se réparant plus lentement.

LEUCEMIES LYMPHOIDES

Nous rapportons 13 cas dont 3 sont décédés, l'un deux d'une affection intercurrente, moelena chez un bacillaire dont la leucose était à cette date stabilisée, le début de son affection remontait à 4 ans 8 mois, il n'a été suivi que les 11 derniers mois.

Les deux autres sont décédés après 3 ans et 4 ans un mois d'évolution connue.

Les six autres séjournèrent passagèrement dans le service : 40 jours, 2 mois, deux mois et demi, 3 mois, 3 ans, 3 ans et 6 ans un mois.

La forte proportion des malades n'ayant pas achevé l'évolution de leur affection dans notre service et le nombre réduit de nos observations rend malaisée l'évaluation de la survie de la lacucémie lymphoïde.

Nous n'avons pas parmi ces malades rencontré des cas de résis-

tance à la thérapeutique, les rémissions constatées sont en règle de quelques mois, elles atteignent assez fréquemment un an, les plus longues que nous rapportions ont été de 20 et 33 mois pendant lesquelles le malade a eu une activité normale. Parmi nos malades ayant présenté des rémissions successives les plus longues n'ont pas toujours été les premières obtenues elles ont correspondues à des résultats hématologiques immédiats plus poussés que dans les cures précédentes, leucocytose plus proche de la normale formule normalisée, il semble donc qu'il faille dans la mesure du possible poursuivre le traitement le plus près possible de l'état normal, tache évidemment plus difficile puisque les moyens utilisés ne sont pas dépourvus de dangers, aux effets parfois prolongés après l'arrêt de leur administration et que l'écueil principal de notre traitement serait un effet trop intense risquant finalement d'abréger la surive du malade.

LEUCEMIES LYMPHOIDES TRAITEES PAR LA CORTISONE.

THES. J. 71 Ans.

Leucémie lymphoïde traitée à deux reprises par irradiation. La reprise évolutive est traitée par transfusions et Cortancyl, après une cure de 800 mgr la leucocytose s'est élevée de 64.000 à 135.000, amélioration subjective.

Pendant deux ans et demi la malade sera traitée par le chloraminophène puis la radiothérapie. On utilisera de nouveau les corticostéroïdes, hydrocortancyl, à la dose de 15 mg par jour pendant un mois en association avec le chloraminophène avec un bon résultat d'ensemble.

OUR. A. 46 Ans.

Mineur porteur d'une sillicose chez lequel on découvre une leucémie lymphoïde à atteinte strictement sanguine et traité par Chloraminophène et Cortancyl (1.000 mg). Après 2 mois et demi de traitement la leucocytose après une élévation progressive pendant un mois s'abaisse progressivement à 41.000 (Max. 125.000) la formule tend à se normaliser avec 87 % de lymphocytes et 13 % de polynucléaires. Traitement à poursuivre mais le malade ne peut être suivi.

GODA. L. 49 Ans.

Leucémie suivie depuis quatre ans, revue en mauvais état général avec une anémie extrême 1.500.000, une leucocytose à 500.000 dont 99 % de lymphocytes.

Traitée par Chloraminophène (250 mgr) Cortancyl (2.150 mgr) transfusions. L'anémie se répare 4.000.000, la leucocytose après une flèche initiale à 850.000 s'abaisse à 30.000 en fin de traitement mais la formule montre la persistance de 99 % de lymphocytes. Le malade après une amélioration subjective nette au début présente des pneupathies aigues, l'état général est mauvais quand il quitte de lui-même le service.

COLL. A. 65 Ans.

Leucémie traitée avec un résultat favorable par irradiation, rémission de 13 mois pendant lesquels il reçoit 600 mgr de Cortancyl à titre de traitement d'entretien, la récidive est traitée par Cortancyl (1370 mg) Chloraminophène 130 mgr et radiothérapie.

Bonne amélioration générale et hématologique. Le malade est revu 6 mois après pour lombalgies, l'état général et sanguin est très satisfaisant, pas de thérapeutique anti-leucosique.

La cortisone a été utilisée pour le traitement dans quatre cas de leucémies lymphoïdes.

Trois fois elle y était associée à un autre traitement anti-leucosique et il est difficile de définir la part exacte de son administration. Deux fois nous avons constaté une amélioration subjective précoce et nette n'allant pas de pair avec l'amélioration sanguine qui dans un cas n'apparue que plus tardivement et dans l'autre le chiffre de la leucocytose doubla alors que le cortancyl y était utilisé seul. Le cortancyl fut utilisé seul chez un autre malade comme traitement d'entretien après radiothérapie, il n'y eu pas de retentissement sur le nombre des globules blancs.

Il ressort de notre expérience que l'on doive surtout attendre de son utilisation des résultats subjectifs non négligeables cependant, l'action proprement sanguine apparaissant beaucoup moins nette et beaucoup plus inconstante.

LEUCEMIES LYMPHOIDES TRAITEES PAR LE PURINETHOL.

SAL. M. 47 Ans.

Leucémie lymphoïde revue 17 mois après un traitement à la caryolisine, l'état général est bas, le malade pâle subictérique présente une phlébite de la jambe, la rate est énorme, les adénopathies volumineuses, la leucocytose à : 500.000, l'anémie à 1.100.000. Traitée par transfusions et purinéthol on voit l'anémie se réparer, la leucocytose est à 280.000 après 1,50 gr du produit. L'état reste précaire, un essai du chloraminophène va amener une amélioration transitoire n'enrayant pas l'évolution finale de l'affection.

THES. J. 71 Ans.

Leucémie lymphoïde à début aigu bucco-pharyngé. Adénopathies axillaires, cervicales et claviculaires, hépatosplénonégalie. Globules rouges 3.300.000, globules blancs 120.000. Traitée par le purinéthol, la leucocytose s'est élevée à 160.000 après l'administration de 4,5 gr du corps. La radiothérapie donnera un bon résultat.

Deux de nos malades atteints de leucémie lymphoïde reçurent du purinéthol bien que nous eumes connaissance que l'indication en était ici moins bonne que dans la leucémie myeloïde.

Dans un cas l'échec fut total, après un mois de traitement (4,5 gr) la leucocytose était en augmentation nette. Dans le second la leucocytose s'abaissa de 500.000 à 280.000 mais le malade ne reçut ce traitement que pendant 10 jours soit 1,5 gr du produit.

Il semble d'après les opinions de divers auteurs que même dans les cas favorables son action ne se manifeste qu'après une assez longue période d'administration. Il semble difficile d'affirmer dans ce cas malgré la restriction faite au départ sur la justification de l'indication que ce furent là deux échecs.

URETHANE

BER. M. 47 ans

Leucémie lymphoïde traitée par radiothérapie, l'amélioration ne se maintient pas, le malade va prendre pendant 2 mois 180 gr d'Uréthane, la leucocytose reste à son chiffre initial mais de nouvelles adénopathies

apparaissent. On reprend l'irradiation, le résultat est plus satisfaisant on le maintient par une cure d'entretien de 180 gr d'uréthane. Trois mois après le malade est en poussée aigue leucoblastique traitée avec succès par une nouvelle irradiation.

A été le seul de nos malades à recevoir de l'uréthane, à 2 reprises par cures de 2 mois après radiothérapie, la leucocytose se maintint à son chiffre antérieur la 1ère fois mais de nouvelles adénopathies apparurent. La 2ème fois l'affection fut stabilisée 3 mois et il est difficile de définir le rôle exact de l'uréthane.

LEUCEMIE TRAITEE A LA MOUTARDE A L'AZOTE.

SAL. A. 57 Ans.

Leucose myeloïde caractérisée par des adénopathies généralisées, une grosse rate et 50.000 globules blancs dont 85 % de lymphocytes. Reçoit les 3 premiers jours dans du plasma en I.V. 1, 2, 3 mgr puis 4 mgr et 5 mgr tous les deux jours jusqu'à un total de 50 mgr. La régression de l'hypertrophie lymphoïde est nette, l'état général bon malgré une chute des globules rouges de 4.400.000 à 3.400.000, la leucocytose s'abaisse de 120.000 à 44.100 mais la formule est inchangée 96 % de lymphocytes et 4 % de polynucléaires. Elle est à 65.000 trois semaines après ou le malade présente une érythrodermie généralisée en rapport probable avec le traitement. Le malade est revu un mois plus tard, ce sera la poussée terminale de cette leucémie évoluant depuis 3 ans.

Ce fut le seul de nos malades à recevoir cette thérapeutique (50 mgr) le résultat immédiat sur la leucocytose et la formule fut insuffisant et compliqué d'une chute de un million des globules rouges et d'érythrodermie généralisée - l'amélioration de l'état sanguin dura moins de 3 semaines.

LEUCOSES LYMPHOIDES TRAITEES PAR LA RADIOTHERAPIE.

POK. W. 62 ans.

Malade vu alors qu'il a déja été irradié antérieurement à deux reprises au cours des deux années précédentes. Présentant une importante splénomégalie, des adénopathies cervicales et une leucocytose à 420.000 dont 98 % de lymphocytes il est traité par de la radiothérapie splénique

profonde sur 2 champs recevant alternativement 250 r par séances avec un total de 5.000 r. En fin d'irradiation on a 13.300 globules blancs et 100 % de lymphocytes. Après une rémission de 7 mois on reprend le même traitement et il reçoit cette fois 2.000 r en 8 séances, sans incidents. La rate régresse bien et la leucocytose passe de 246.000 à 15.000 quelques semaines après le traitement, le malade décédant alors d'une affection intercurrente.

COL. A.. 65 Ans.

De la radiothérapie ganglionnaire sur 4 champs axillaires et inguinaux à raison de 500 r par séances journalières avec un total de 2.250 r par champ amène la régression de l'hypertrophie lymphoïde avec réduction de la leucocytose de 110.000 à 21.000 dont 95 % de lymphocytes. Trois semaines plus tard elle passe à 14.300 dont 28 % de polynucléaires. Un an plus tard on reprend le traitement, le malade recevant cette fois 550 r spléniques, 1.200 r axillaires, 900 r inguinaux en association avec Cortancyl et Chloraminophène. La leucocytose qui était à 78.500 passe à 13.000 dont 9 % de P.N. Six mois après le malade va bien.

CARB. AN. 69 Ans.

Leucose caractérisée par une hyperplasie lymphoïde diffuse et traitée par téléradiothérapie bien supportée administrée par séances trihebdomadaires de 25 r avec un total de 500 r et procurant une rémission de 16 mois. On reprendra alors la téléradiothérapie administrant 320 r en 8 séances permettant au malade une vie normale pendant 19 mois. La reprise évolutive est traitée par 6 millicuries de P.32 en 2 prises suivies 3 mois après par de la radiothérapie splénique profonde, 20 séances de 150 r. Depuis un an le malade va bien sans autre thérapeutique.

GAUD. L. 49 Ans.

Leucose caractérisée par des polyadénopathies superficielles et médiastinales, 33.000 globules blancs dont 15 de lymphoblastes, 52 % de lymphocytes d'allure jeune et traitée par radiothérapie superficielle sur 6 champs axillaires, cervicaux et inguinaux. Chaque champ recevra

900 r, amenant la fonte ganglionnaire et une diminution de la leucocytose qui passe en fin de traitement à 18.400 dont 38 % de P.N. et 40 % de lymphocytes. L'effet de l'irradiation se poursuit sur les semaines suivantes et un mois et demi plus tard on a : 6.800 G.B. dont 57 % de P.N. et 40 % de G.L. Un an plus tard on reprend le même traitement, chacune des 6 mêmesaires ganglionnaires recevant 750 r, l'amélioration clinique est nette et le chiffre des globules blancs passe de 30.000 à 9.000 dont 24 % de P.N. Six mois plus tard même thérapeutique, chacune des 6 aires ganglionnaires précédentes reçoit 950 r par séances de 150 r. Trois mois après la leucocytose est à 4.800 dont 40 % de P.N.

La rémission va durer 20 mois, l'état général est alors très bas malgré le traitement chloraminophène et cortancyl la leucocytose va atteindre 850.000 et notre malade décéder peu après.

THE. J.

Leucose traitée parès échec du Purinéthol par Téléradiothérapie sur 2 champs, supérieur et inférieur recevant alternativement 80 r pour chacune des séances tri-hebdomadaires avec un total de 800 r. Traitement fort mal toléré ; anorexie, vomissements, diarrhée, amaigrissement fièvre et enfin d'irradiation purpura. L'hypertrophie lymphoïde est en régression nette et la leucocytose est passée de 160.000 à 41.000 mais on note encore 96 % de lymphocytes.

Cinq mois plus tard la leucocytose s'est élevée à 91.000 et l'on reprend la Téléradiothérapie par séances de 50 puis de 25 r le traitement étant toujours aussi mal supporté, les troubles cédant cependant au Bécilan. Après une irradiation totale de 400 r la leucocytose est passée à 19.000.

Mais un mois plus tard on assiste à la rechute clinique et hématologique. Pendant 2 ans le chloraminophène donnera un résultat satisfaisant mais l'augmentation de volume de la rate fait que l'on pratiquera ensuite 1.250 r de radiothérapie splénique profonde associée à une prise de 4 millicuries de radiophosphore. Le chiffre des globules blancs va passer de 76 à 43.000 mais il y a encore 99 % de lymphocytes et ce résultat ne se maintiendra pas obligeant à reprendre avec un bon résultat la chimiothérapie.

GENT. L. 52 Ans.

Leucose qui aurait débuté il y a 10 ans. Des rémissions de 5 ans puis de 10 mois auraient été obtenues par Radiothérapie ganglionnaire puis splénique. De la corticothérapie pratiquée ensuite fut abandonnée à la suite d'accidents pour une nouvelle irradiation ganglionnaire procurant une rémission de 7 mois. Cette partie de l'évolution de l'affection ne s'est pas passée sous notre contrôle. Lorsqu'on voit la malade l'état général est très bas et elle est en outre atteinte d'une nephropathie, l'anémie est à 1.700.000. Après amélioration de l'état général et urinaire on soumet la malade à une irradiation splénique. Après 2.500 r en 12 séances et une prise de 4,25 millicuries de radiophosphore, le chiffre des globules blancs oasse de 7.400 dont 70 % de G.L. a 2.000 avec 54 % de lymphocytes. Les adénopathies ont fondues ainsi que l'hépatosplénomégalie. Elle quitte le service avec une leucocytose à 2.900 et prendra du Bécilan. On revoit la malade un mois plus tard en fort mauvais état, anémie à 1.600.000. Leucocytose à 1.600. Elle se relèvera lentement au cours d'un long séjour dans le service puis décèdera en quelques heures dans un tableau infectieux aigu. La leucocytose était à 4.600 à ce mement.

BERN. M.

Leucose caractérisée cliniquement par des adénopathies cervicales et axillaires avec splénomégalie, hématologiquement par 280.000 globules blancs et 91 % G.L.

Traitée par radiothérapie superficielle sur 4 champs cervicaux et axillaires, avec un total de 6.000 r en séances de 150 r. Son résultat clinique et hématologique ; la leucocytose passe à 21.300 dont 70 % de G.L. 3 mois et demi plus tard nouvelle irradiation sur les mêmes champs 10 séances de 150 r font passer la leucocytose de 55 à 31.000 dont 83 % de lymphocytes. Régression des adénopathies.

4 mois après Nouvelle poussée ganglionnaire et leucocytose à 53.000 traitée par 900 r de Radiothérapie Superficielle. La leucocytose passe à 33.600 dont 82 % de G.L.

La rémission sera de 5 mois. Une cure d'uréthane essayée ensuite procurera 4 mois de répit au malade.

La reprise évolutive caractérisée par 51.000 globules blancs dont 84 % de cellules leucoblastiques sera traitée par de la radiothérapie superficielle sur les aires ganglionnaires axillaires cervicales inguinales et médiastinales. Après 1.350 r les adénopathies ont bien régressées et la leucocytose est passée à 18.000. La rémission sera de 11 mois.

La 5ème irradiation alors entreprise 2.800 r de radiothérapie superficielle fera baisser le chiffre des globules blancs de 31 à 28.000. Le malade bénéficiera alors d'une sixième irradiation sur trois champs, un splénique et 2 cervicaux qui recevront chacun 1000 r, traitement qui aboutit à une leucopénie à 5.300 dont l'évolution ne nous est pas connue.

GROUPEMENT DES RESULTATS.

Nous avons utilisé la radiothérapie pour le traitement de 7 de nos malades.

La téléradiothérapie a été utilisée pour 2 de ces malades sur deux champs supérieur et inférieur avec filtration de 0,5 mm de cuivre plus 6 mm d'aluminium, les séances étant le plus souvent tri-hebdomadaires les doses appliquées par séances allant de 80 r dans un cas, il s'avéra d'ailleurs nécessaire de passer à 50 r puis à 35 r par séances étant donner une forte intolérance. Ce mal des rayons retrouvé au cours d'une deuxième irradiation chez la même malade cédant d'ailleurs au Bécilan Les doses furent de 25 r par séances pour le second de nos malades qui ne fut pas fatigué par le traitement. Les doses totales évidemment réglées par les résultats.

La Radiothérapie Superficielle a été utilisée pour 3 malades sur les aires ganglionnaires les plus hyperplasiées, en général axillaires cervicales et inguinales, sous filtration de 1mm de cuivre + 1 mm d'aluminium. Les séances le plus souvent tri-hebdomadaires étant de 150 à 200 r chacune avec un total très variable réglé par les résultats obtenus.

Radiothérapie ganglionnaire appliquée seule ou associée à de la Radiothérapie splénique qui fut employée pour 4 malades, profonde (sous filtration de 0,5 mm de cuivre) ou selon les cas Superficielle (sous filtration de 1 mm). On utilisait selon le volume de la splénomégalie un ou plusieurs champs redessinés en cours dirradiation lorsque cela était nécessaire. Séances tri-hebdomadaire en général de 150 à 250 r. Enfin dans un cas une prise de 4 millicuries de Radiophosphore fut associée à ce traitement.

INCIDENTS ACCIDENTS RESULTATS.

Le traitement a toujours été bien supporté excepté par une de nos malades traitées par Téléradiothérapie et qui à deux irradiations successives présenta un mal des rayons important ayant cédé à l'injection de Bécilan.

Nous eumes dans trois cas Leucopénie avec Aplasie médullaire.

Un cas de leucopénie à 1.300 après 500 r de Téléradiothérapie, l'évolution fut favorable, le malade bénéficiant alors d'une rémission de 10 mois et suivi ensuite pendant 4 ans. Le second cas est une leucopénie à 5.300 survenu après une irradiation de 1.000 r splénique plus 2.000 r sur les aires ganglionnaires. Il s'agissait d'une sixième irradiation chez un malade suivi depuis 6 ans et malheureusement perdu de vue alors.

Dans le troisième cas il s'agissait d'une leucopénie à 2.000 survenue après 2.500 r de radiothérapie splénique associée à une prise de 4,25 millicuries de Radiophosphore chez un malade suivi depuis 10 ans, et qui décèdera quelques semaines plus tard dans un tableau infectieux aigu alors que le chiffre des globules blancs était remonté à 4.600.

Nous n'avons constaté aucun cas de radiorésistance bien que certains de nos malades aientété irradiés à plusieurs reprises, 5 à 6 dans certains cas.

Le procédé s'est révélé actif dans un cas après échec du Purinéthol et chez un autre malade à l'épuisement des effets de chloraminophène.

Nous avons observé d'intéressantes rémissions, plusieurs ont duré un an et plus, une 20 mois et une autre 33 mois. D'autres ont été plus courtes, quelques mois à quelques semaines, les rémissions les plus longues chez nos malades irradiés à plusieurs reprises n'ont pas toujours été les premières ; elles ont correspondues à des résultats cliniques et sanguins les plus proches de la normale avec réduction de la leucocytose et normalisation de la formule sanguine.

Chez un de nos malades nous avons obtenu une rémission fort longue. Chez un malade en poussée leucoblastique.

Nos observations personnelles font donc état de résultats plus nets et de rémissions plus longues que celles observées chez nos malades traités par chimiothérapie mais avec 3 leucopénies pour 7 malades.

Le nombre limité des cas observés ne permet pas de trancher plus affirmativement entre ces deux méthodes dans certains cas complémentaires d'ailleurs et toutes d'eux de première importance.

MALADES TRAITES PAR LE CHLORAMINOPHENE.

OC. AL.

Leucose de découverte récente et à traduction sanguine exclusive traitée par Cortancyl et Chloraminophène aux taux de 6 mg par jour. La leucocytose va d'abord s'élever de 84 à 125.000 puis s'abaissera jusqu' à 41.000 au départ du malade qui à reçu alors 240 mgr du corps. La formule sanguine n'est pas encore normalisée et le malade doit poursuivre le même traitement sous contrôle. Malade non revu ultérieurement.

GAUD. L. 49 Ans.

Leucose antérieurement suivi depuis 4 ans et traitée par irradiations successives et qui recevra lors de son dernier séjour Cortancyl et Chloraminophène. Le chiffre des globules blancs qui était au départ de 500.000 va après une flèche de 850.000 après quelques jours de traitement s'abaisser régulièrement jusqu'à 30.000 ; mais il y a encore 99 % de lymphocytes. Le malade quittera le service dans un état grave, pneumopathie récidivante.

SAL. A. 57 Ans.

Ce malade recevra 320 mg de Chloraminophène à la période terminale de son affection. La leucocytose va s'abaisser de 280.000 à 45.000 mais l'amélioration sera passagère et l'état général restera très médiocre. Le dernier examen pratiqué montrant l'effondrement des globules rouges à 780.000 alors que la leucocytose s'élève de nouveau à 200.000.

COLL. ANT. 65 Ans.

Leucose traitée par irradiation 13 mois auparavant. La reprise évolutive sera traitée par cortancyl, radiothérapie auquel on adjoindra acrès quelques jours le chloraminophène à la dose journalière de 4 mg. En fin de traitement hypertrophie ganglionnaire et splénique ont nettement régressées, la leucocytose est à 13.000 dont 9 % de polynucléaires. Six mois après l'affection est stabilisée à un chiffre convenable.

DUSS. FER. 72 Ans.

Leucose de découverte récente et traitée d'emblée par le chloraminophène. Alors qu'au départ on avait 23.000 globules blancs dont 94 % de lymphocytes après la prise de 460 mg du corps le chiffre des globules blancs s'est abaissé à 6.400 et la formule leucocytaire normalisée. Le traitement est poursuivi à la dose journalière de 4 mg. Un mois et demi plus tard devant l'élévation à 12.800 de la leucocytose on passe à la dose de 6 mg. Revu 45 jours plus tard alors qu'il a pris un total de 730 mg du produit à un chiffre des globules blancs à 11.000 et une formule presque normalisée il sera alors perdu de vue.

BLAR. V.

Leucémie de découverte récente et suivi depuis un mois seulement. Après la prise de 180 mg de chloraminophène pris à raison de 6 mg par jour la leucocytose est passée de 42.800 dont 93 % de lymphocytes et 2 % de lymphoblastes à 10.800 dont 25 % de polynucléaires.

JARL. G.

Leucémie lymphoïde traitée avec un bon résultat clinique par le chloraminophène qui amène la disparition rapide des nombreux éléments tumoraux cutanés et une nette diminution de l'hyperplasie lymphoïde. L'action sur la formule sanguine est moins nette, la leucocytose passant de 58.000 à 31.400 après une prise de 365 mgr du produit. Le malade sera traité à ce moment avec un bon résultat par les isotopes.

THE. JU. 71 Ans.

Malade ayant été ultérieurement traitée par radiothérapie, purinéthol et cortancyl et mise au chloraminophène après un échec de ce dernier. Pris à la dose de 6 mg par jour il occasionne des nausées mais le résultat clinique est bon et la leucocytose passe de 135.000 à 30.000 après administration de 120 mg du produit.

Elle ne recevra ensuite aucun traitement pendant 8 mois. La leucocytose est alors à 96.000 dont 95 % de lymphocytes et on reprend le même traitement qui est bien supporté cette fois. Une cure de 450 mg du corps fait diminuer à 40.000 le nombre des globules blancs et procure à la malade

un répit de 6 mois. On reprend le même traitement lorsque la leucocytose atteint 95.000 à la dose journalière de 4 mg pendant un mois à la suite duquel le chiffre des globules blancs est à 80.000.

Quelques semaines plus tard l'hypercytose à 129.000 qu'accompagne une énorme splénomégalie font poser l'indication de radiothérapie et l'on conseille à notre malade de reprendre en attendant sa prochaine hospitalisation la même thérapeutique. Elle en prendra 26 mg avant d'être hospitalisée et le chiffre des globules blancs est à 67.200 dont 90 % de lymphocytes lorsqu'on entreprend la radiothérapie. Les résultats obtenus par cette méthode ne se maintenant pas on reprendra le chloraminophène à la dose de 6 mg par jour avec un bon résultat hématologique.

Huit de nos malades ont reçu du Chloraminophène. Parmi eux quatre dont l'affection était de découverte récente ont été traité d'emblée par ce corps. Trois d'entre eux ont quitté le service après une courte hospitalisation avec une réduction déjà importante de leur hypercytose et une formule sanguine qui commençait à se normaliser. Nos relations avec deux autres de ces malades n'ont guère été plus prolongé, les résultats obtenus jusque là semblant des plus satisfaisants.

Deux d'entre eux suivis dans le service depuis plusieurs années reçurent le produit à la période terminale de leur affection après une amélioration nette mais temporaire l'affection repris son cours inexorable.

Dans une autre de nos boservations il fut utilisé en association avec du cortancyl et de la radiothérapie, son rôle exact est donc difficile à définir.

Un autre de nos malades bénéficiant d'un résultat clinique très favorable quant à la réduction de l'hyperplasie lymphoïde, avec disparition des nombreux éléments tumoraux cutané mais son action moins nette sur l'hypercytose sanguine fit que on l'abandonnat pour utiliser le phosphore radioactif.

Une seule de nos malades fut traitée à plus longue échéance par le corps, plus de trois ans et après échec du purinéthol et du cortancyl. Traitement qui lui procura des rémissions de 6 et 8 mois et se révèle actuellement encore actif.

Nous l'avons utilisé en général à la dose journalière de 6 mg en traitement d'attaque et à des doses plus faibles, 4 mg en traitement d'entretien.

Nous avons apprécié sa facilité d'administration, sa bonne tolérance digestive ; dans un cas nous avons du arrêter temporairement son emploi pour des nausées qui ne réapparurent pas ultérieurement. Enfin il s'est révélé efficace dans la majorité de nos cas traités sans que nous n'ayons eu d'accident à mettre au passif de son utilisation. Son action est assez lente et la normalisation de la formule sanguine suit la baisse régulière de la leucocytose.

LEUCOSES LYMPHOIDES TRAITEES PAR LE RADIO-PHOSPHORE.

JARD. J.

Le chloraminophène amène un bon résultat clinique mais insuffisant quand à l'action sanguine et alors que la leucocytose est à 31.400 le malade est mis au radio-phosphore. Prise de 4,98 millicuries, puis de 2,82 millicuries lo jours plus tard et de 4,17 millicuries un mois après. Le résultat est immédiatement excellent, les adénopathies régressant des 4.5, la leucocytose s'abaisse régulièrement et se stabilisera pendant 8 mois et demi autour de 5.000 globules blancs dont 70 % de polynucléaires. Une poussée ganglionnaire superficielle avec leucocytose à 7.300 dont 23 % de polynucléaires est traitée par une prise unique de 4,16 millicuries de P 32. Huit mois plus tard le malade va bien, la leucocytose stabilisée autour de 4.600 dont 67 % de polynucléaires.

THE. J.

Leucose lymphoïde antérieurement traitée par purinéthol, télé radiothérapie à 2 reprises, cortancyl, puis chloraminophène. Lors de la 2ème cure de ce produit les résultats moins nets font que l'on s'adresse à l'association radiothérapie splénique et deux prises à un mois d'intervalle de 4 millicuries de P 32.

La leucocytose va passer de 67.000 dont 90 % de lymphocytes à 43.000 dont 99 % de lymphocytes en fin de traitement. Ce résultat sanguin insuffisant ne se maintiendra pas et un mois plus tard c'est la rechute

traitée avec un bon résultat par le chloraminophène.

CORB. Ant.

Leucose antérieurement traitée à 2 reprises par téléradiothérapie. La récidive clinique avec leucocytose à 14.000 dont 89 % de lymphocytes est traitée par P 32. Une lère prise de 4 millicuries fait passer la leucocytose à 8.100 dont 70 % de lymphocytes après une deuxième prise identique elle passera à 7.300 dont 46 % de lymphocytes. 2 mois plus tard on doit reprendre le traitement radiothérapie splénique.

GENT. Luc.

Leucose datant de 10 ans et traitée d'abord à de multiples reprises par de la radiothérapie, puis corticothérapie, la malade atteinte en outre d'une néphropathie recevra lors de la reprise évolutive radiothérapie splénique 2.500 r et P 32 4,25 millicuries. La récidive clinique très importante s'accompagnait d'une leucocytose à 7.400 dont 17 % de P.N. le traitement appliqué après un long traitement généfal donnera un bon résultat clinique, la leucocytose passant à 2.900 en fin d'irradiation dont 28 % de P.N.

Un mois plus tard la malade est dans un état pitoyable, anémie à 1.600.000, leucopénie à 1.600 globules blancs dont 13 % de polynucléaires.

Elle se remontera lentement avant de décéder dans un tableau d'infection suraigue alors que la leucocytose est à 4.600, l'anémie à 3.600.000.

Quatre de nos malades ont été traités par ce procédé, tous avaient reçu antérieurement d'autres thérapeutiques. Deux d'entre eux reçurent du P 32 isolément. L'un deux après un résultat sanguin insuffisant du chloraminophène, le P 32 amena un résultat chimique et hématologique immédiat et durable excellent. Rémission de 8 mois et demi, puis une deuxième de 8 mois après une autre prise unique de P 32. Le deuxième eu un bon résultat clinique et sanguin immédiat après deux prises de 4 millicuries mais la rémission ne dura que 2 mois et demi. Les deux autres reçurent le radiophosphore associé à de la radiothérapie splénique et l'action de celui-ci y est plus difficile à juger.

Pour l'un le résultat fut mauvaix, l'action anti-leucosique ayant été insuffisemment poussée, l'amélioration sanguine ne se maintient pas.

Dans le 2ème cas on aboutit au contraire à une anémie très importante avec leucopénie à 1.600. Le résultat lointain ne peut malheureusement être jugé mais l'état sanguin suivait une amélioration rapide lorsque la malade décèda d'affection intercurrante.

C O N C L U S I O N

Malgré une série d'importantes acquisitions récentes nous sommes toujours dans l'attente d'un traitement des leucoses chroniques.

Non seulement les moyens dont nous pouvons actuellement disposer ne nous permettent pas d'assurer un résultat définitif, radical mais ils ne nous permettent même pas de prolonger notablement la survie de ces malades ou en tout cas d'une façon bien peu sensible.

Par contre, et c'est l'avis de touts les hématologues : les statistiques de MINOT l'ont bien montré si le leucémique non traité bénéficie d'une survie sensiblement identique son état physique et psychique son activité ne sont pas du tout comparables à celles dont peut bénéficier le leucémique traité ; lequel pendant une partie importante de l'évolution thérapeutique de sa maladie éprouve un bien-être, un confort physique et moral qui lui permet une vie sociale, une activité à peu près normale lui donnant l'illusion d'un être comme les autres.

Et c'est ce but qui est le notre, dont nous devons nous contenter et nous efforcer de le réaliser au mieux sans toujours y parvenir en attendant de l'expérience et de la recherche le jour où il nous sera possible de faire mieux.

Mais s'ils ne sont pas radicaux dans leur efficacité les moyens dont nous disposons ne sont pas et il s'en faut inoffensifs, et si nous ne pouvons pas abandonner l'affection à son évolution spontanée il ne faut pas non plus risquer d'en abréger l'évolution par une thérapeutique trop agressive.

Il faut donc traiter le leucémique pour lui procurer le meilleur bien-être, les rémissions les plus favorables mais si tel est notre but, il nous impose par là même la mise en jeu d'une thérapeutique non agressive, la moins astreignante possible, le moins de thérapeutique possible, néanmoins susceptible de la meilleure activité.

Et cela nous amène à exiger de cette thérapeutique, à juger les produits dont nous disposons sur quelques critères élémentaires : Commodité évitant des règles pénibles d'administration, raccourcissant et si pos-

sible évitant les séjours hospitaliers, bonne tolérance, thérapeutique si possible atoxique encordamnant les moyens agressifs, aux effets brutaux pouvant provoquer des rémissions brillantes, spectaculaires mais courtes et susceptibles d'abréger la survie ; rémissions intéressantes et enfin thérapeutique laissant la possibilité d'un traitement ultérieur éventuel efficace.

En effet toute leucémie quelque soit sa durée, et nos résultats quel qu'ils soient, dépend beaucoup moins de notre thérapeutique que de son évolutivité propre et passe par trois périodes ; une initiale ou la thérapeutique quelle qu'elle soit apporte une transformation totale à tous points de vue et ou il importera de ne pas compromettre l'avenir par un traitement dangereux, une phase intermédiaire ou l'affection est encore particllement sensible et une phase terminale ou notre thérapeutique régulièrement inactive peut être dangereuse. L'expérience montre que les rémissions au cours de l'évolution deviennent plus courtes, moins nettes à mesure que l'affection devient moins sensible.

Et ce but que nous nous efforçons d'atteindre est rendu plus difficile encore par le fait qu'il n'y a pas une mais des leucémies chacunes avec leur caractères, leur dominantes cliniques ou sanguines, leur évolutivité propre, leur sensibilité variable non seulement d'une à l'autre mais même pour chacune en particulier avec des phases évolutives réalisant autant d'affections différentes pour un même malade et notre thérapeutique déjà difficile devra être fonction d'autant de cas particuliers, de révisions ; problème plus complexe encore puisqu'il n'y a pas de traitement des leucémies et que à la grande difficulté pratique de sélectionner les moyens susceptibles d'assurer la meilleure survie totale, seul critère final valable, s'ajoute sans cesse l'apparition de corps nouveaux pouvant bouleverser le nombre et la hiérarchie

En ce qui concerne les leucémies myeloïdes il ressort de notre propre expérience venant à l'appui des opinions généralement émises que le Dimethyl-sulfonyl-oxybutane, les isotopes et la radiothérapie semblent être actuellement de tous les moyens ceux qui répondent le mieux à nos exigences. D'autres nous l'avons vu sont susceptibles d'action, tous même à la phase initiale de l'affection, tous sont susceptibles de résul-

tats et d'utilisation mais il faut choisir celui qui assure les résultats les plus régulièrement favorables pour des accidents plus rares.

Par leur toxicité plus grandes, des résultats plus irréguliers, des accidents plus fréquents des corps comme l'uréthane, le T.E.M., l'ypérite, la désacéthylméthylcolchicine, la chlornaphtilmethylamine pour ne citer que les principaux ne semblent pas devoir constituer des médicaments de base dans le traitement des leucémies myeloïdes au début.

Le Myleran semble être actuellement le corps qui répond le mieux aux critères imposés : facilité d'administration et bonne tolérance, peu toxique les accidents qu'il provoque, évitables avec une surveillance régulière et une apllication judicieuse sont moins nombreux et moins graves que ceux signalés avec les autres produits et en particulier avec la radiothérapie ou les isotopes, les rémissions qu'il procure et notre expérience nous l'a confirmé semblent en règle moins longues encore que des cas intéressants aient été rapportés, à celles procurées par ces deux derniers procédés mais il se prête beaucoup mieux à un traitement d'entretien et il est le seul dont les résultats habituels soient comparables. Habituellement actif et le demeurant sa position n'est pas contestable hormis quelques cas particuliers. C'est le médicament de base des leucémies myeloïdes en dehors des cas de grosses splénomégalies, des formes évolutives graves ou il se révèle un assez mauvais moyen d'attaque et des cas de résistance et ou nous lui préférerons la radiothérapie ou les isotopes il nous parait répondre le mieux aux formes à atteinte hématologique dominantes, aux rémissions où il permet sans limiter l'activité du malade de maintenir la leucocytose à un chiffre convenable. Il trouvera encore son emploi dans les formes radiorésistantes ou il peut rendre d'appréciables services, et comme traitement d'entretien dans les cas où nous aurons demandé aux rayons X un résultat immédiat.

Radiothérapie et Isotopes gardent cependant un rôle essentiel, nous les réserverons donc aux cas de splénomégalies dominantes, aux poussées évolutives graves résistantes ou demandant un résultat immédiat, au cas ou le myleran devient inefficace aux doses usuelles et ou il devient nécessaire de faire baisser la leucocytose quitte à reprendre ensuite une chimiothérapie d'utilisation plus facile. Radiothérapie de même dans le

cas d'apparition de chimiorésistance en donnant la priorité à la radiothérapie locale dans les formes hépatosplénomégaliques, aux isotopes radioactifs en dehors de ces cas.

En dehors de ces trois moyens essentiels la 6 mercaptopurine paraît devoir jouer un rôle important, ce corps a sur le myleran l'avantage de demeurer actif contre une éventuelle transformation myeloblastique aigue et nous le réserverons généralement aux cas de résistance et mieux pour le moment tardif de la poussée myeloblastique.

A ce stade, cortisone, A.C.T.H. et stéroides à action cortisonique pourront apporter au leucémique leur action objective et surtout subjective transitoires mais non négligeables.

Nous pourrions encore citer parmi ceux susceptibles d'utilisation l'arsenic dans les formes stationnaires, les dérivés N-oxydés de l'azote, la désacethyl-méthyl-colchicine.

Enfin principes diététiques, transfusions, traitements complémentaires et symptomatiques tels que nous les avons exposé plus haut auront à tous les stades de la maladie un rôle capital à jouer.

La leucémie lymphoïde était récemment encore et le demeure en partie d'un traitement beaucoup plus difficile, l'acide dichloroéthylamino-phénylbutyrique par une toxicité bien moindre que celles des médicaments antérieurement utilisés a boulversé l'arsenal thérapeutique et la conduite de la thérapeutique elle-même de cette affection.

Maladie à évolution habituellement lente et prolongée, bien toléré pendant des années, s'accompagnant d'hypoplasie ou même d'aplasie myeloïde encore accentuée par la thérapeutique anti-leucémique qui réduisant encore les faibles possibilités de granulopoiese médullaire risquent de mettre en jeu la survie du malade en rendaient difficile le traitement. Difficulté de l'indication thérapeutique, des modalités de conduite du traitement, danger de le prolonger eu égard à la toxicité des moyens en usage et de la faible évolutivité faisaient que la tendance était de n'entreprendre une thérapeutique active que dans les formes évolutives compliquées ou s'accompagnant de signes cliniques ou sanguins importants. Conduite alors raisonnable mais ne mettant pas le malade à l'abri d'une

complication toujours possible même dans les formes les plus stables.

L'apparition de l'acide dichloro-éthylamino-phénylbutyrique par sa facilité d'administration buccale, sa bonne tolérance, sa faible toxicité relative, ses accidents assez rares et le plus souvent évitables par une surveillance hématologique régulière, ses résultats habituels, la qualité des rémissions procurées, la facilité de maintient d'un état sanguin et clinique à peu près normal permettant d'éviter des complications toujours possible à transformé dans une grande mesure le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. Le produit s'est révélé en outre d'une activité prolongée et d'une efficacité habituelle dans les formes antérieurement traitées et même résistantes à une autre thérapeutique.

Sa position actuelle n'est pas contestable et nous l'utiliserons dans toutes les formes de cette affection y compris celles si fréquentes dont l'évolutivité semble faible mais ne met pas à l'abri d'une complication pour maintenir à un niveau convenable l'état sanguin.

La radiothérapie garde là encore un rôle essentiel, nous la réserverons aux formes à hyperplasie lymphoïde locale dominantes, splénonégalie isolée, groupe ganglionnaire important et nous reprendrons si nécessaire cette thérapeutique lors des récidives ; mais il ne semble plus discutable s'il y a lieu d'entretenir les résultats acquis par de faibles doses de Chloraminophène sous surveillance quitte à faire si nécessaire de nouveau appel à l'irradiation si nécessaire.

Les isotopes radioactifs étant utilisés dans le cas de radiosensibilité devenue moindre et dans les formes plus diffuses et intenses où un traitement d'attaque ou un résultat immédiat peut-être nécessaire.

Parmi les moyens antérieurement utilisés on pourra éventuellement avoir recours à la Triéthylène mélamine et à un degré moindre à la chloronaphtylméthylamine d'action plus inconstante et plus toxiques mais susceptibles d'utilisation en cas d'échec ou d'apparition de résistance au chloraminophène.

Les ypérites nitrés trop toxiques, l N-oxy-ypérite, la T.E.P.A. et la Thio T.E.P.A. à action plus fugace et inconstante semblent de bien moindre intérêt actuellement.

A.C.T.H., Cortisone et Stéroïdes à action cortisonique restent la médication d'élection des poussées lymphoblastiques aigues. Toutefois

l'amélioration subjective appréciable qu'ils procurent peut rendre leur association avec un autre anti-leucosique intéressante.

Règles hygiéniques, traitements symptomatiques et transfusions surtout gardent le même rôle essentiel, plus encore ici que dans le traitement des leucoses myeloïdes.

En conclusion, si nous ne possédons encore pas de traitement radical des leucémies chroniques l'apparition du myleran et du chloraminophène à grandement facilité, la réalisation de notre objectif thérapeutique, donner au leucémique une illusion d'existence normale tout en lui imposant le moins de traitement possible.

Vu : Le Doyen

H. HERMANN

Le Président de la Thèse

Professeur CROIZAT

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 21 Mars 1960

Le Recteur, Président du Conseil

de l'Université

A. ALLIX

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons étudié au moins une analyse des ouvrages figurant dans notre bibliographie . La plupart ont été entièrement consultés . En raison de l'extrême abondance des publications sur le sujet nous avons volontairement limité notre bibliographie à des articles récents d'auteurs Français .

ALEKSANDROWICZ J.- Recherche sur la pathogénie des leucémies granulocytiques chroniques .
Le Sang I956 n° 5 page 433 .

ALEKSANDROWICZ J. .- Essai d'éclaircissement du mécanisme d'action de l'hypérite nitrique et nouvelles possibilités thérapeutiques .
Le Sang I942 , 94-96.

ALEKSANDROWICZ J. .- Valeur thérapeutique de la moutarde à l'azote sur l' Hématopoièse .
Le Sang I948 6. 381-388.

ANDRE R.- DREYFUS B.- BESSIS M.- Anticorps anti-leucocytaires de leucémie lymphoïde . Aspect hodgkinien de la râte - étude clinique - influence de la splénectomie .
Revue d'Hématologie I950 - p. 50.

ANDRE R. - DREYFUS B.- Influence da la cortisone sur IO leucoses de l'adulte
Le Sang I952 . 249-250.

ANDRE R.- DREYFUS B.- M. BESSIS .- Leucose lymphoïde avec leucopénie . Présence d'autoanticorps antileucocytaires . Influence favorable de la Splenectomie .
Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris I954 page 384.

ARONOVICZ - La perfusion sanguine - Thèse Lyon I944.

ANBERTIN - Les anémies consécutives à la téléroentgen thérapie totale .
Presse Médicale I936 - 198.

AUBERTIN - Le traitement de la leucémie myéloïde -
L'Orientation médicale 31. 5. I947.

AUBERTIN - La chimiothérapie des leucémies .
Paris médical 31. 5. I947.

AUDEBERT Pierre .- Les localisations rectales de la leucémie myéloïde .
Thèse Lyon I956 - n+ 93

BANOIS B. - Le traitement des leucémies Myéloïdes par les dérivés nitrés de la Moutarde à l'Azote .
Thèse Nancy I955 n° 25.

BERNARD J. - Les maladies du sang - Monographie I948.

BERNARD J. - Les Maladies du Sang . Flammarion Oct. I948.

BERNARD J. - Leucémies lymphoïdes chroniques . Ses manifestations cutanées . Traitement des maladies du sang. I948.

BERNARD J.- Les maladies du sang et des organes hématopoiétiques . Flammarion I952.

BERNARD J. et BESSIS M. - Leucémies et glandes endocrines .
Le Sang 23 , 215-232 - I952.

BERNARD J. - MATHE G. - VEILL M.- Traitement par l'acide di2 chloroethylamino-phényl-butyrique de la maladie de Hadgkin, de la leucémie lymphoïde chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoïde .
Le Sang I957 n°1.

BERNARD J. - Comment traiter les leucémies I953.

BERNARD J. - MATHE G. - MAJEAN Y. - Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le
Semaine des Hôpitaux de Paris I955.

BERNARD J. - DELTOUR G. - Les nouveaux traitements des leucémies Tepa, Myleran 6 MP, Bmercaptoéthylamine, doses trés fortes de Cortisone.
Semaine des Hôpitaux de Paris. 29, 3430-3437. 2 Nov. I953.

BERNARD J. - SELIGMANN M. - Le traitement des leucémies par la 6 Mercaptopurine.
Semaine des Hôpitaux de Paris 30 , 2971-2977. I954.

BERNARD J. - MATHE G. - BOIVIN P. VEILL M. - Etude thérapeutique de la Thioguanine et du CB 1348 . p.237 In Atti del I Simposio sugli antimitotic .
I vol. Rome I955 Giuseppe edit. San Remo Juin I955.

BERNARD J. - 6 Mercaptopurine . - Le sang I954 . p. 840.

BERNARD J. et DALTON G. - Les nouveaux traitements des leucoses.
Semaine des Hôpitaux de Paris I953. 20 ; (67) 3430, 3436.

BERNARD J. - MATHE G. - NAJEAN Y. - Traitement de 50 leucémie myéloïdes par le I.4. dimethane-sulfonyl-oxybutane.
Semaine des Hôp. de Paris I955 n° 59 , 31 Oct. I955, 3082-3087.

BERNARD J. - Traitement actuel de la leucémie myéloïde chronique . RHF. Mars I956 9955 ?, 155.

BERNARD J. et DREYFUS .- Place respective du Myleran, de la radiothérapie et du P 32 dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique.
Presse Médicale 114.64. I956.

BERNARD J. - MATHE G. - VEIL M. - Traitement par l'acide di 2 chloroethylamino-phénylbutyrique de la Maladie de Hodgkin, de la leucémie lymphoïde chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoïde .
Revue Franç. d'Etudes cliniques et biologiques. I956.IO. II2I.

BERNARD J. - MATHE G. - WEIL H. - Traitement par le E 39 des hémopathies malignes chroniques et d'autres affections tumorales .
Revue Franç. d'Etudes cliniques et biologiques I957. vol. 2, n° 9 920.

BERNARD J. - MATHE G. - WEIL H. - Traitement par le E 39 des Hémopathies malignes et d'autres Affections tumorales. Colloque International de Chimiothérapie .
Cancer et Leucémies . Paris Juin I957.

BERNARD J. et DELTOUR .- Les nouveaux traitements des leucoses .
Sem. des Hôp. de Paris 67. 3. 430-433-436. I953.

BERNARD J.- BILSKI G. - PASQUIER et DELTOUR G.- Etude de l'action des doses massives de cortisone sur les leucose myéloïdes chroniques ou transformation myéloblastique digne .
Soc. Méd. des Hôp. de Paris I954 p. 579.

BESSIS M. et DREYFUS .- Considération sur les leucémies .
Semaine des Hôpitaux I948 .

BIBOULET S. - Contribution à l'étude du traitement radiothérapique des leucémies et de la maladie de Hodgkin Stanbery .
Thèse Toulouse I936.

BICHEL .- An antagonistic effect of p. Amino Benzoic Acid and sulfapyridine on the leukocyt in leukemia .
Le Sang I950 p. 360.

BLALOCK TT. Nuevos metodos en la quimitherapia de la leucemia y del linformia
Archives medica de Cuba 5.7.I954 p. 2762-85.

BLACKBURN E.K.- King et Swan .- Myleran in treatment of chronic myeloïd Leukoemia. British med. J. I956 p. 835.

BOIRON M. - TULASNIA M. - PAOLETTI C. - DUTREIX A. BERNARD J. - Lésions spléniques provoquées par irradiation selective de la rate , irridiation partielle ou globale de l'organisme .
Le Sang n° 4 p. 318.

BOLLOG .- Myleran ein new cytos bei leukamien.
Schw. MedWsch I953. 83. p. 872 et I027. Experiment I953.

BOSSON J.- Contribution à l'étude des réticuloendothélioses .
Thèse Lyon I948.

BOURREAU J.C.F. - Contributions à l'étude des manifestations pleurales des leucémie lymphoïdes .
Thèse Bordeaux I955.

BOUVET et ROGER .- Etude statistique de I00 cas de leucémies Myéloïdes et de leur traitement radiothérapique .
Thèse Lyon I954-55 89

BOUSSER J. et CHRISTOL D. - Nouveaux traitements de la leucémie myéloïde .
Semaine des Hôpitaux de Paris . I956 p. 2208.

BOUSSER J. et CHRISTOL D. - Essai de chimiothérapie dans les leucémies myéloïdes 3 corps nouveaux .- Demecolcine - Thiocolchicine - Myleran.
Presse Médicale I955 P; 1229.

BOUSSER J. et CHRISTOL D. - Nouvelles acquisitions dans la thérapeutique de la leucémie Myéloïde .
" La Clinique " n° 515.

BROIER L. et FRANCONE M.- Phénomènes hémolytiques dus au benzine et ses homologues .
Archives des maladies professionnelles . I950 . p. 367.

BROIER L. - Traitement des leucoses chroniques par le Benzène et ses homologues . Rôle des donneurs de Méthyle .
Le Sang I953 . p. 603.

BRUNET L. - Traitement des leucoses chroniques compliquées de gestation .
Thèse Lyon I954.

BUNNIER J. - Lymphopathies malignes - Premiers essais de traitement par ACTH.
Thèse Paris I951.

BURCHENOL J.M. - The treatment of leukoemie .
Bull. New-York acad. of Méd. I954 . p. 429-447.

CABEZAS et DUFFNER J. - La téléroenthonthérapie dans le traitement des leucémies myéloïdes .
Thèse Montpellier I948.

CARDINALE G. - Recherches expérimentales sur le mécanisme d'action des Ypérites à l'azote .
Le Sang I955 p. 220.

CARRIERE et HURIEZ . - Syndrome splénoadémique de la leucémie myéloïde .
Echo Méd. du Nord - 10. 153 - I949.

CARTHY Mac. W.D. - La thérapeutique par les corticostéroïdes et par la moutarde à l'azote est efficace dans la palliation et la rémission du cancer .
" New Englend Journal".

CHABRAND .- Contribution à l'étude de la surdité dans les leucémies .
Thèse Paris I952.

CHEVALLIER et MARINONE G. - Sur I cas de leucémie myéloïde à Basophiles .
Le Sang I947.

CHEVALLIER et MARINONE .- La leucémie à basocytes . Le Sang I948.

CHEVALLIER LAMOTHE-BRION - SABOURNOUD .- Quelques maladies du sang traitées par le gaz moutarde .
Le Sang I948.

CHEVALLIER .- Les remèdes nouveaux des hémopathies .
Sud Med. et clinique I950 305-308.

CHEVALLIER .- Virus des leucoses . Le Sang I950 . p. 517.

CHEVALLIER .- Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte . Paris Med. I950. 305-308.

CHEVALLIER .- Les hémorragies dans les leucémies myéloïdes .
Bull. de l'ac. de Méd. I953.

CHIPPAUX Cl.- Etude biométrique et statistique du sang périphérique au cours de la maladie de Biermer .
Thèse Lyon I954.

CHRISTOL .- Le traitement des adénopathies malignes . Revue du Praticien.

CHRISTOL .- Les frontières des leucoses . Revue du Praticien.

CHRISTOL .- Les maladies du sang . Le 8 Azoquanine .
Revue du Praticien I956 . p. I594.

CNUDDE J.P. - Le poumon au cours des leucémies lymphoïdes . Thèse Paris I953.

COFFINEY J. - La leucémie lymphoïde chronique à type splénique pur .
Thèse Lyon I923.

COLOMBAN J. - Variation du temps de Quick et de ses composants au cours des leucoses .
Thèse Paris I956.

COTE .- L'utilisation thérapeutiques des hétinomycines .
Thèse Paris I958.

COTTENOT - CHERIGNIE et MALLARME .- Traitement des leucémies .
Traité d'électroradiothérapie .

COTTENOT et SLUYS .- La Téléroentgenthérapie totale . Jour. de Radiologie I935.

COURTOIS M .- Contribution à l'étude des Manifestations rétiniennes au cours des leucoses .
Thèse Bordeaux I957.

CUSTAUD G. - Contribution à l'étude du traitement des leucémies chroniques .
Thèse Marseille I956.

CROIZAT P. - REVOL L. CREYSSEL et MOREL .- Un nouveau cas de leucémie plasmocytes .
Lyon Médical .- 293 . I947.

CROIZAT P.- CREYSSEL R.- BESSON P. QUILICHINI J; - L'aspect actuel des indications du fer en hématologie .
Le J. de Med. de Lyon 2 931 . I95I.

CROIZAT P. - GIRAUD M. et PINET F.- Etude radiologique du grêle dans les hémopathies ganglionnaires .
J. de Med. de LYON 2 -897 . I952.

CROIZAT P; et REVOL L. - Les hémopathies complexes de polymorphisme régional . Hémopathies denomorphes .
Journ. de Med. de LYON I946 . 9I-I00.

CROIZAT P. - REVOL et GRENET .- Le stade médullaire des lymphodermies aleucémiques .
Lyon Méd. I945 . p. 173. 346.

CROIZAT P.- REVOL L.- CORTET et MOREL P. - Lymphoses aleucémiques avec réaction myéloïde sanguine .
Lyon Med. I80. 529-531. I948.

CROIZAT P.- REVOL L.- MOREL P.- Les exanguino-transfusions dans les leucémies essai d'application aux leucémies myéloïdes chroniques .
Le sang I9, 532-538 I948.

CROIZAT P.- BERGER M. CREYSSEL R.- Résultats du traitement de diverses hémopathies par le P 32. Journal de Med. de Lyon 2 - 919 I951 .

CROIZAT P. - FAVRE J. - GILLY .- Syndromes hémorragiques des leucémies . Le Sang I949 417.

CROIZAT P. - BERGER M. - PAPILLON J. - Le traitement des leucémies . Revue du Praticien.

CROIZAT P. - BERGER M. - NOEL - REVOL L. - Hématologie clinique tome I Camugli ed. Lyon I951.

CROIZAT P. - REVOL L. - MOREL .- Valeur séméiologique du petit lymphocyte dans la formule leucocytaire des adénopathies . Sang I950 475.

CROIZAT P. - NOEL R. - REVOL L. - Hématologie clinique . Camugli éd.

CROIZAT P. - GUICHARD A. - CREYSSEL R. - NORMAND .- A propos des réactions osseuses dans les myéloses aleucémiques . Sang I953 p. 804.

CROIZAT P. - REVOL L.- RENDU G. - Etude statistique des lymphoses . Sang I955 p. 341.

CROIZAT P. - RENDU G. - REVOL L. - Etude clinique et traitement des lymphoses . Concours Méd. I955 2235-2238.

CROIZAT P. - PELLET M. - Les hémopathies malignes du vieillard . Revue Lyonnaise de Med. I957 2 1241.

CROIZAT P. et BLANC R. - Variations comparées de la fibrinémie, de la prothrombinémie et de la comsommation de prothrombine dans un certain nombre d'états pathologiques avec ou sans hémorragies . Etude statistique basée sur 600 observations . Lyon Médical I951 - 1 - 297.

CROIZAT P. - REVOL L. - PAPILLON J. - PINET et BUSSY .- Essais de traitement des leucoses aigues par réinjection au malade de son propre sang irradié par radiothérapie . Lyon Médical I951 - I - 271.

CROIZAT P. - Essais thérapeutiques concernant l'actinomycine C . Le J. de Med. de Lyon 516. I954.

CROIZAT P. - GUICHARD A. - et MOREL P. Hyperthrombocytose sanguine par réticulo-myelose plaquettogène tardive au cours d'une leucémie myeloïde traitée par radiothérapie. Lyon Médical. 467. 1957.

CROIZAT P. - REVOL L. - Indication des dérivés du Sang dans les Syndromes Hémorragiques. Presse Médicale 1956 - 66 N° 4 - p. 76.

CROIZAT P. - et REVOL L. - La lymphose aleucémique splénonégalique. Journal de Médecine de Lyon - 23 - 103 1942.

CROIZAT P. - CORDIER V. - REVOL L. Un cas de lymphose aleucémique splénonégalique. Lyon Médical - 162, 672-680 1938.

CROIZAT P. - REVOL L. et WAGELIN - Association chez le même malade d'une lymphose ganglionnaire, d'une sclérose médullaire et d'une lympho myelose splénique. Contribution à l'étude des hémopathies hétéromprphes Lyon Médical 174 - 14 - 16 1945.

DAUSSET J. - Le problème des anticorps antileucosiques.
Le Sang 1952.

DAUSSET J. - Antagonisme entre les leucémies d'origine lymphoïde et les leucémies d'origine myeloïde sous la dépendance de facteurs endocriniens.
Le Sang 1952.

DELORE P. - GUICHARD A. - BRETTE R. - Leucémie lymphoïde de forme médullaire pure.
Lyon Médical 1947.

DESMONTS J. - Erythrodermie leucémique. Un an de traitement par la vitamine D 2.

DEROOR - Contribution à l'étude des épanchements pleuraux au cours des leucémies.
Thèse Lille 1931.

DI PIETRO S. - GALLICO G. - Rémission temporaire dans un cas de leucémie myeloïde en poussée hémocytoblastique.
Le Sang 1955 p. 434.

DEGOUD Colette - Etude de l'action du phosphore radioactif sur 75 cas de leucoses chroniques.
Thèse Paris 1955.

DEGLISE P. - Contribution à l'étude des ictères hémolytiques au cours des leucémies .
Thèse Paris 1952.

DIKERMANN E .- Epithélioma bronchique et leucémie Myéloïde .
Thèse Paris 1959.

DONE P.- Comment meurent les leucémiques Myéloïdes .
Thèse Paris 1959.

DUCUING J. et MARQUES P. - La roentgenthérapie totale dans les maladies du sang .
Soc. Med. et Chir. 1936.

DUCUING J. - MARQUES P .- MILETZKY O. - Radiothérapie totale dans trois maladies des organes hématopoïétiques .
J. de radiologie 1939.

DUBOIS-FENIERE .- Un nouvel agent antileucémique - La 6 mercoptoparine .
J. de Med. de LYON 1956.

DUCREUX P. - Contribution à l'étude des atteintes pleuro-pulmonaires chez les leucémiques .
Thèse LYON 1953 n° 96.

DUGOIS P. et COLOMB H. - Dermite artificielle à la moutarde à l'azote . Lyon Med. 513.

DUFOUR .- .·· Contribution à l'étude des hémopathies hétéronorphes . Thèse LYON I945.

DUPONT .- Les Thromboses leucémiques . Thèse Paris I924.

ENDIVE J. - Manifestations cutanées au cours de la leucémie myéloïde . Thèse Paris I938.

EYROLLES P. - Contribution à l'étude des formes prolongées des leucémies Myéloïdes . Thèse Lyon I942.

FAVRE GILLY .- Les états hémoragiques et la notion de fibrinogénie . Thèse LYon I946.

FAU A. - Contribution à l'étude des accidents nerveux au cours des leucoses . Thèse Montpellier I931.

FAUBERT .- Le phosphore marqué en thérapeutique et en diagnostic de laboratoire . Semaine des Hôp. de Paris I953.

FAUVERT R. - MALLARIE J. - Traitement des leucémies chroniques par le radio phosphore . Le sang I955 - 282.

FIEHRER A. - HOLSTEIN J. - Le poumon leucémique . Presse Med. I94I.

FIESSINGER et FAUVERT .- Le poumon leucémique . Presse Méd. I941.

FIESSINGER N. - OLIVIER H.R. - ALBEOUR .- FERNET M.- Leucémie lymphatique subaigue à lymphomes symétriques. Le Sang 1933 - 548.

FONTANA J. - Le traitement de la maladie de Vagnez par le P 32. Thèse Lyon 1953.

FRANCOIS - Revue générale du traitement des Hémopathies noliques. Revue d'Hématologie 1956.

FROMENT J. - BOURET - VILLION et KOELHER - Lympto Leucémie à manifestations douloureuses osseuses prédominantes. Lyon Médical 1943 - 323.

FRUHLING L. - et ROGER - Lésions cutanées au cours de l'évolution de la lymphomatose diffuse non totale symétrique. Bull. Soc. Franc. Dermatol. et Syph. 1952 - 59 - 487.

GATE J. et CUILLERET P.- A propos des manifestations cutanées des leucémies. Bullet. Soc. Franc. Dermatologie et Syph. 1937 - 1213.

GATE J. et CUILLERET P. - Manifestations cutanées des leucémies. Journal de Médecine de Lyon 1937.

GATE J. - LACASSAGNE J. et PELLEROT J. - Apparition au cours d'une leucémie lymphoïde d'une ulcération génitale et d'une adénité inguinale de diagnostic indéterminé. Bull. Soc. Franc. Dermatol. et Syph. 1948.

GATE J. - PELLERET J. et COLOMB D. - Leucémides purpuriques survenant tardivement dans une lymphose aleucémique transformée par la radiothérapie.
Bull. Soc. Franc. Dermat. et Syph. 1954 01-56.

GATE J. - PELLERET J. et COLOMB D. - " " " Lyon Médical 1954.

GATE J. - MOREL P. - COLOMB D. et FAYOLLE. - Lymphose avec leucémides de la face à type d'aczénatides.
Lyon Médical 1955.

GAUTRET B. - Manifestations pulmonaires au cours des leucémies.
Thèse Bordeaux 1955.

GAVOSTO P. - Métabolisme de l'hyposulfite de sodium chez les leucémiques. hyperplastique et anticytostatique.
Le Sang 1950 - 394.

GERMES G. - Des leucémides.
Thèse Toulouse 1902.

GIGONTE D. - De l'action thérapeutique de la Colcémide dérivé du Colchicum au tunnale dans le cas d'hémopathies malignes chroniques.
Le Sang 1955.

GEORGEL H. - Le priopisme leucémique.
Thèse Paris 1958.

GIROUD G. - CAZOL P. - LATOUR H. - IZERN P. - LEVY A. - BARJON P. - RIBESTEIN M. Syndrome hémorragique mortel porfibrinolyse aigue au cours d'une leucémie myeloïde.
Le Sang 1954 - 628.

GILLET G. - Leucémie à Plasmocytes.
Thèse Lyon 1947.

GORMEZANO R. - Etude du poumon leucémique.
Thèse Paris 1947.

GURASH Jorge. - Hérédité des leucémies.
Le Sang 1954 - 384.

GUEYE M. - Le priapisme dans la leucémie Myeloïde.
Thèse Paris 1956 - 866.

GUICHARD A. - PELLOUS H. et BOURROT C. - Leucémies lymphomonocytes ostéomorphonéennes.
Lyon Médical 1957.

GUICHARD A. - REVOL L. - MARTINON et DEMEZ - Leucémie lymphoïde décalcifiante à forme ostéomolacique.
Lyon Médical 1944.

GUICHARD A. - Les hémopathies ostéotropes.
Le Sang 1944. J. de M. de Lyon 1949. Lyon Chirurgical 1945.

GUICHARD A. - CREYS EL R. - CORTET L. Lymphose avec néphrite leucémique et tumeur leucémique du rein.
Lyon Médical 1948.

GUICHARD A. - FAYOLLE J. - ALEX R. - REVOL A. - Myelose aleucémique décalcifiante à plaquettes et à mégacoryocytes. La leucémie à plaquette.
Le Sang 1956.

GUITONE - Contribution à l'étude des leucoses benzéniques.
Thèse Paris 1956 - 177.

HARVIER et PERRAULT M. - La thérapeutique en 1954.
Revue du Praticien.

HERRERO L. - Les manifestations pleuropulmonaires des leucémies
Thèse Paris 1958 - 145.

HORN Mlle. - Leucoblastose monocytoïde chronique avec nodules cutanés et syndrôme agranulocytène terminal.
Thèse Paris 1943.

IMBERT G. - Envoi de mise au point du traitement par la Cortisone de certaines maladies évoluant au cours de la grossesse.
Thèse Lyon 1955.

INTOZZI P. - Le Sang 1956.

INTOZZI P. - Le mode d'action de la chimiothérapie des leucémies.
Revue d'Hématologie 1955.

ITHIEN Guy - A propos de deux cas de leucémies lymphoïdes astypiques.
Thèse Bordeaux 1956.

JAULMES Marc - Etude et valeur clinique des lésions ophtalmologiques des leucoses.
Thèse Montpellier 1955.

JEROME J. - Influence de la radiothérapie sur la prolongation de la leucémie Myeloïde.
Thèse Lyon 1956.

JOSSERAND A. - Conclutions sur le rôle anti-néoplasique de certaines hormones surrénales.
Presse médicale.

JUSTIN BESANCON - Essai de traitement des maladies malignes du systène hématopoiétiques par les analogues de l'ypérité.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris 1947.

JUSTIN BESANCON - LAMOTHE - BARILLON et POLONOSKI - Introduction à l'étude des analogues de l'ypérite.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1948 - p. 1511.

JUSTIN BESANCON - Etude critique des résultats cliniques obtenus lors du traitement de 40 hémopathies malignes par une moutarde à l'azote.
Semaine des Hôpitaux de Paris n° 47 - p. 1518.

JUSTIN BESANCON - Premiers résultats de recherches biologiques effectuées au cours de l'étude thérapeutique des analogues de l'ypérite.
Semaine des Hôpitaux de Paris n° 47 - p. 1527.

KANTOR - Contribution à l'étude clinique des lymphomatoses aleucémiques et subleucémiques.
Thèse Paris 1935.

KATZMANN G. - Manifestations cutanées autonomes des leucémies.
Thèse Lyon 1947.

KENIS Y. - DUSTIN D. - HENRY J.A. - TREGNON J.M. - Action du Myleran dans 22 cas de leucémies myeloïde chronique.
Revue française d'étude cliniques et Biologiques 1956 - p. 435.

KLEIN R. - Sur les facteurs étiologiques et les mécanismes pathogéniques des leucoses.
Thèse Paris 1952.

KREBS C. - et BICHEL J. - Résultats de la radiothérapie dans la leucémie Myeloïde chronique.
Actualités radiologiques 1947 - 697.

KUENTZ M. - Etude statistique et thérapeutique de la granulomatose Maligne.
Thèse Lyon 1955.

LACOSTE G. - Contribution à l'étude du traitement des adénopathies noliques par l'Actinomycine.
Thèse Lyon 1955.

LAMARQUE P. - et THIBOUD E. - Utilisation clinique du phophore radioactif dans le traitement de diverses hémopathies.
Journal de Radiologie et d'électricité 1952 - 501.

LAMBLIN P. - Leucémie lymphoïde chronique. E.M.C.
Traite Sang 13012 D 10.

LAMY et MALLARME J. - Traité de Médecine Tome XII. Edit. Masson.

LAURENT Y. - Grossesse et leucémie Myeloïde - Contribution à l'étude clinique à propos d'un nouveau cas. Traitements actuels.
Revue Bibliographique Paris 1955.

LEBOURGES CORBIER H. - L'anémie au cours des leucémies lymphoïdes.
Thèse Paris 1956 n° 715.

LEGENDRE - Leucose et grossesse.
Thèse Nancy 1956 n° 29.

LEREBOUILLET J. - CHRISTAL D. - Les maladies du Sang en 1953.
Revue du Praticien.

LEVRAT M. - MOREL P. - DEVIC M. - BRUN F. - Myelose aleucémique négacariocytaire. Rôle possible de l'ingestion d'aspinine pendant 10 ans.
Lyon Médical 1951 - 1.416.

LILLE I. - SZYSZKOWICZ - Etude dans antigènes leucocytaires spécifiques et essai d'un sérum spécifique au cas de la leucémie.
Le Sang 1956 n° 5.

LOISEAU A. N. - Contribution à l'étude de la téléroentgenthérapie dans les leucémies myeloïdes.
Thèse Paris 1938.

LORTHION FLORENT - Les manifestations cutanées des leucémies lymphoïdes.
Thèse Lille 1954 n° 17.

LUTZ A. - Contribution à l'étude des purpuras et des syndromes hémorragiques.
Thèse Lyon 1946.

MALLARME J. - Le myelogramme normal et pathologique.
Thèse Paris 1937.

MALLARME J. - Le traitement actuel des hémopathies noliques.
Paris Médical 1950 - 313.

MALLARME J. - Mode d'action des thérapeutiques antileucémiques.
Revue d'Hématologie 1955.

MALLARME J. - PANVERT R. - Traitement des leucoses chroniques par le radiophosphore.
Le Sang 1955.

MALLARME J. - PANVERT R. - NICOLLO - Le traitement des leucoses chroniques par le radiophosphore.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1954 p. 4241.

MALLARME J. - Les médications leucolytiques et leurs applications.
Encyclopédie Thérapeutique.

MALLEIN (Mlle M.L.) - Contribution à l'étude de l'hématologie du benzolisme.
Thèse Lyon 1956.

MALLET L. et LECOMES H. - Le radiophosphore et son utilisation biologique.
Journal de Radiologie 1942 , 168.

MALLET et MAURIN - Le P 32. Applications biologiques et médicales.
Journal de radiologie 1947.

MARCHOL et MALLET - La téléroentgenthérapie totale dans les maladies du sang et des organes hématopoiétiques.
Archives Electricité Médicale 1935.

MARCHOL G. - MALLET L. - SOULIE P. et GRUPPER C. - Deux cas d'aleucémies hémoragiques post radio-thérapiques.
Société française d'hématologie 1935 - Le Sang 1935.

MARCHOL MALLET et BELIN - Résultats actuels de la téléroentgenthérapie totale dans les maladies du Sang.
Paris Médical 1938.

MARCHOL et DUHAMEL - Anémie hémolytique dans les leucémies.
Le sang 1950.

MARCHOL - DUHAMEL - NORY - SYLVESTRE - Cas de pancytopénie avec syndrome de Felty et avec splénomégalie myeloïde.
Le Sang 1951 - 143.

MARCHOL G. - Les traitements actuels desleucémies myeloïdes.
Entretien de Bichat 1952.

MARCHOL G. - DUBREUIL G. - Tuberculose terminale dans les hémopathies malignes traitées par A.C.T.H. et cortisone.
Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1954 - 991.

MARCHOL G. - Le radiophosphore et l'arsenic radioactif dans le traitement des hémopathies malignes.
Revue du praticien 2, 1593 - 1952.

MARCHOL G. - DUHAMEL G. - LEROUX M. - CHENDEROVITCH J. - GOGLIN G. - Deux cas de splénomégalie myeloïde avec thrombocytopénie hémorragique. Action du Myleran.
Le Sang 1957.

MARINONE - Action de la Bi Bchloethylamine sur le sang et les organes hématopoiétiques.
Le Sang 1949 - 497.

MARQUES et BETOULIERES - Les leucémies. Fonction actuelle de la radiothérapie
Journal de radiologie et d'électricité 1949.

MARQUES et BETOULIERES P. - Traitement des leucémies chroniques par le Phosphore radioactif.
Journal de Radiologie 1949 - 417.

MATHE G. - Leucémie Myeloïde chronique.
Internat

MAZOYEN D. - Leucémie à Plasmocytes.
Thèse Lyon 1949.

MEDARD J. - Déficit en globulines et complications infectieuses dans les leuleucémies lymphoïdes chroniques.
Thèse Lyon 1957 n° 202.

MEYNIER CLAIRE - Contribution à l'étude du traitement des leucémies myeloïdes par le G T 41.
Thèse Paris 1956 - n° 349.

MICHON P. - GAMALEIA N. - NOEL B. - Cryptoleucoblastoses d'évolution prolongée. Discussion des résultats thérapeutiques.
Le Sang 1951 p. 736.

MILLET - Etude statistique étiologique et clinique de 190 leucoses aigues.
Thèse Lyon 1954.

MONTCOFFRE P. - Contribution à l'étude des manifestations gastriques et intestinales des lymphoses.
Thèse Lyon 1955 - n°170.

MOREL - Mlle C.M.G. - Les lésions cutanées des leucémies.
Thèse Lyon 1956.

MORGANTI G. et CRESSIN A. - Nouvelles recherches génétiques sur les leucoses.
Le Sang 1954.

MOURIQUAND G. - DOUVERGNE M. - RIONDET P. - Epanchement pleural suivant rapidement la radiothérapie des ganglions médiastinaux dans un cas de leucémie lymphoïde.
Lyon Médical 1941 - 545 - 508.

MOUTHON D. - Les lymphoïdoses aleucémiques à participation madullaire.
Thèse Lyon 1946.

MALLER B. - DUVAL - RAOUL Ph. - MEINDRES R. - Les crythromyeloses aigues et subaigues sous hyperplasie splénique.
Le Journal de Médecine de Lyon 1956.

NANTUA A. - Etude des lympho et des myelodermies.
Thèse Toulouse 1912.

OLSZEWSKI N. - Leucose et grossesse.
Thèse Lille 1956 n° 6.

OSGOOD E. - SEAMAN et TIVEY - Etudes radiobiologiques sur les cellules du sang chez l'homme. Application au traitement des hémopathies noliques.
Revue d'Hématologie 1953 8, 403.

PARIS L. - La rectification Hématologique du diagnostic des leucémies à début neurologique.
Thèse Paris 1959.

PASTEUR VALLERY RADOT - J. HEMBURGER LHERMITTE F. Pathologie médicale.

PAVLOSKY G. C. - VILOSECA - T.E.M. dans le traitement de quelques hémopathies.
Le Sang 1953 - p. 578.

PELLERET J. et COLLOMB D. - Dermatite de Duhring - Brocy ay cours d'une leucémie lymphoïde - Blanchien par l'uréthane. Action du T.B.1 sur la formule sanguine.
Lyon Médicale 1951 - 253.

PERLANT B. - Les leucémies chroniques à formes médullaires pures.
Thèse Bordeaux 1954.

PICARD M. - Leucémies myeloïdes - Ces complications.
Thèse Lyon 1941.

PICARD R. - HOREAU J. - GUINOT V. - GUILLON J. - Traitement des leucémies par la Metacortanchorine.
Presse Médicale 1956 p. 301.

PINET - Traitement de la leucémie myeloïde par l'uréthane.
Le Sang 1941 p. 184.

PINEY A. - Traitement de la leucémie myeloïde par le Colcémide .
Actra Hématologia 1955 - 83 - 87.

PINET F. - La radiologie de l'intestin grêle en Hématologie.
Thèse Lyon 1953.

PINEY P. - L'association lymphose Cancer épithéliol.
Thèse Lyon 1957.

PLAUCHU M.- Les dérivés azotés de l'ypérite en thérapeutique.
Le Journal de Médecine de Lyon 1949 - 885.

PLAUCHU M. - REVOL L. - CHAVARUS et MOURIQUAND - Intérêt de l'Auréomycine dans le traitement des leucémies.
Lyon Médicale 1951 - 184.

PLAUCHU M. - ROCHE L. - POTTON F. - GALLOIS - Anémie splénique avec granulopénie d'origine benzolique mortelle en 9 mois malgré le traitement présence de benzène dans la moelle.
Lyon Médical 1954.

PLAUCHU M. et BUSSY L. - Les dérivés azotés de l'ypérite en thérapeutique.
J. de Médecine de Lyon 1956 - 297.

POINSO R. - BONDIL J.N. - RULG. Leucose lymphoïde benzénique.
Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1954 p. 13.

PORTMAN V. - Technique du traitement de la leucémie myeloïde.
J.A.M.A. 102, 178, 1934.

PULSFORD. - De la Téléroentgenthérapie.
Thèse Paris 1932.

QUENARD - Les hémopathies ostéotropes.
Thèse Lyon 1943.

REJON P. P. - Propos autour d'un cas dit de Poumon Leucémique.
Thèse Paris 1952.

RENDU G. - REVOL L. - CROIZAT P. - Etude clinique et traitement des lymphoses
Concours Médical 1955 - 2255.

RENDU G. - La lymphose. Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées.
Thèse Lyon 1954.

REVOL L. Mlle DENHAUT et BRIZARD - Intérêt des perfusions concentrées de globules rouges dans les Hémopathies.
Lyon Médicale 1951 p. 407.

REVOL L. - L'exploration de la moelle osseuse par la ponction sternale. Myelogramme normal et pathologique.
Thèse Lyon 1937.

REVOL L. - FAVRE GILLY J. - MIGNET F. - Quelques considérations pratiques sur les transfusions sanguines.
Journal de Médecine de Lyon 1947 - 728.

REISER. - Lymphosarcome leucémie lymphoïde et formes de transition.
Thèse Bordeaux 1955.

REYMOND (Mlle André) - Essais thérapeutiques de la 6 mercaptopurine dans les leucémies aigues et quelques autres hémopathies.
Thèse Lyon 1955.

RICHARD J. - Etude la N des acéthyl thiocolchicine dans le traitement des néoplasies noliques et particulièrement dans le traitement des leucémies myeloïdes.
Thèse Paris 1958 - 267.

SALEY - L'association leucémie et grossesse.
Thèse Bordeaux 1959 n° 43.

SALMON J.P.L. - Que peut-on attendre de l'emploi de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans le traitement des leucémies.
Thèse Paris 1952.

SALEM. I. - Contribution à l'étude le la leucémie lymphoïde à forme splénique;
Thèse Lyon 1932.

SANGATE A.- Les manifestations pleuro-pulmonaires au cours des leucémies lymphoïdes chroniques.
Thèse Paris 1954.

SAVY P. - Traitement de la leucémie myeloïde. Traitement de la leucémie lymphoïde
Traité de Thérapeutique clinique.

SAVY - BARBIER - REVOLET - ROLLGNY - Leucémie myeloïde d'évolution très atypique.
Lyon Médical 1944 - 570 - 2.

SCHLANGER - La lymphose aleucémique splénonégalique.
Thèse Lyon 1939.

SHEMTOB A. - Le rhumatisme leucémique.
Thèse Lyon 1944.

SELINGNORM - Contribution à l'étude immunologique des leucémies.
Thèse Paris 1955.

SMAGGHE - Les leucoses lymphatiques pures.
Thèse Paris 1944.

STORTI - Valeur de l'uréthane dans le traitement des leucémies et d'autres Hémopathies.
Le Sang 1948.

STORTI - Recherches cliniques et expérimentales sur la moutarde azotée.
Le Sang 1950.

SUCHESLI A. - Nodules cutanés de la myelose aleucémique cosinophilique.
Thèse Paris 1939.

THERRE P. - Contribution à l'étude thérapeutique du myleran dans les leucémies myeloïdes.
Thèse Lyon 1957.

TIVOLI P. - A propos de la leucémie lymphoïde et de certaines hépato-splénonégolies cliniques. Observation chez
Thèse Paris 1956 - 997.

TROCADAS - Traitement des leucémies chroniques par l'association uréthane-Thiourocile.
Thèse ..1954.

TROUILLER M. - Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde à forme médullaire pure.
Thèse Lyon 1943.

TSEVREMIS - THNILLY et FOURNIER - 18 cas d'hémopathies noliques traitées par la moutarde à l'azote.
Presse Médicale 1950 58-18.

TUBIANO M. - Les isotopes radioactifs en Madésine et en Biologie.
Masson Edit. Paris 1950.

VAN STEENKISTE J. - Etude de l'action de l'a ide parachi 2 chloro-ethyl aminophényl-butyrique sur la leucémie lymphoïde chronique.
Thèse Paris 1957 - 744.

VIEUX R. - L'électrophorèse du sérum dans les hémopathies malignes.
Thèse Lyon 1955.

WALBACH G. - Résumé de nos examens comparés concernant l'action du benzol et du Thorium X sur les réactions leucocytaires.
Le Sang 1939 719 - 738.

WEIL P. E. - L'hématologie clinique et laboratoire. Maladies du sang et des organes hématopoiétiques.
Collection de Pathologie Médicale.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... Page I

GENERALITES THERAPEUTIQUES ..... " 4

Ière PARTIE Le THERAPEUTIQUE ANTILEUCOSIQUE

Ier CHAPITRE : La Chimiothérapie ..... " 7

2ème " : Les radiations ionisantes " 28

3ème " : L'Hormonothérapie ..... " 38

Transfusions, Hygiène, Traitement Complémentaire ..... " 42bis

IIème PARTIE

Exposé de 26 Observations de malades atteints de leucémie Myéloïde .

Résultats et Commentaires Thérapeutiques ..... " 44

IIIème PARTIE

Exposé de 13 Observations de malades atteints de leucémie lymphoïde .

Résultats et commentaites Thrapeutiques ..... " 84

CONCLUSIONS ..... " 127

BIBLIOGRAPHIE ..... " 133